

# LAVAL MÉDICAL

VOL. 24

N° 2

NOVEMBRE 1957

## COMMUNICATIONS

### RÉSECTION INTESTINALE MASSIVE \*

par

Jean COUTURE, F.R.C.S.C.

*assistant dans le Service de chirurgie de l'Hôpital du Saint-Sacrement*

Le terme « résection massive du petit intestin », a été défini par plusieurs auteurs (7, 8 et 10) comme l'ablation d'au moins six pieds et huit pouces de petit intestin.

Cette définition est très arbitraire car on sait que la longueur du petit intestin peut varier chez les individus suivant la race, le sexe et le régime de vie. La longueur moyenne est de vingt-deux pieds, mais on peut voir des variations depuis 12 jusqu'à 28 pieds : d'où il résulte qu'il est plus important de savoir la longueur d'intestin qu'on a préservée que celle qui a été réséquée. On dit toutefois qu'une résection de 50 pour cent du petit intestin ne donne aucune complication. La résection des deux tiers ou plus du petit intestin est compatible avec la vie, à condition de laisser quelques anses jéjunales. La résection de la partie distale de l'intestin semble mieux tolérée en général ; cependant, d'après les travaux de Weckesser (11) le pouvoir d'absorption du petit intestin est aussi grand dans la partie proximale que dans la partie distale. L'électivité de l'absorption est cependant différente : les hydrates de

\* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Québec, le 15 février 1957.

(11)

carbone et les protéines sont absorbés au jéjunum tandis que les graisses le sont à la partie terminale de l'intestin. En général on peut dire que l'absorption des graisses est très compromise à la suite d'une résection massive qui comprend presque toujours la partie distale du grêle. L'absorption des protéines ne subit que de légères modifications tandis que les hydrates de carbone ne sont pas modifiés, leur absorption se faisant au duodénum et à la partie supérieure du jéjunum. Le métabolisme des vitamines est généralement compromis, spécialement celui des vitamines A et K: il en est ainsi du calcium qui est perdu dans les selles et dont la déficience entraîne parfois la tétanie.

Enfin la diarrhée tenace qui accompagne une résection massive a pour effet de modifier l'équilibre acido-basique: la déperdition de sodium est parfois importante et nécessite dans bien des cas l'injection de solutés appropriés. Comme la résection intéresse surtout la partie distale du petit intestin, la perte en électrolytes est isotonique et est corrigée par l'injection d'un liquide contenant les éléments du plasma dans des proportions normales.

D'après les rapports consultés, la réaction des patients après une résection étendue du grêle est individuelle: certains ont une diarrhée tenace et des troubles d'absorption marqués avec une résection de quelques pieds tandis que d'autres n'ont aucune difficulté après une résection des deux tiers de l'intestin.

Parmi les indications habituelles de pratiquer cette intervention mentionnons, en premier lieu, la thrombose mésentérique, puis le volvulus, la hernie étranglée, l'iléite régionale, les tumeurs malignes du petit intestin et les traumatismes.

Le cas suivant illustre bien les perturbations physiologiques que nous venons de décrire. Nous avons cru opportun de le rapporter, d'abord à cause des circonstances particulières qui ont motivé l'intervention, ensuite à cause du traitement institué et enfin à cause des conséquences métaboliques qui en découlent.

#### HISTOIRE DU CAS

Il s'agit d'une patiente de vingt-cinq ans admise le 15 octobre 1956 à l'Hôpital du Saint-Sacrement à la suite d'un curettage utérin. Après

cette intervention, la malade entra dans un état de choc profond dont la cause nous apparut rapidement après un examen sommaire de la malade. Il y avait apparemment eu une perte considérable de sang, car la patiente était d'une pâleur extrême et inconsciente : la pression artérielle n'était pas décelable et le pouls était à peine perceptible. A l'examen de la région vulvaire nous constatons la présence de nombreuses anses intestinales qui s'étalent de la vulve au tiers moyen des deux cuisses. L'intestin est déjà dévascularisé et nous observons la rupture de quelques anses, d'où s'écoulent des matières fécales. Par une médication énergétique, soit l'injection intraveineuse rapide de 500 cm<sup>3</sup> de soluté mixte avec de la noradrénaline et de 1 500 cm<sup>3</sup> de sang sous pression en 20 minutes, la tension artérielle s'élève progressivement à 100/60 dans l'espace d'une heure. L'état de la malade s'étant amélioré, nous faisons une laparotomie d'urgence tout en continuant un soluté avec de la noradrénaline et l'administration rapide de sang. A l'ouverture de l'abdomen, nous retrouvons du sang et des matières fécales. Deux perforations utérines sont observées, l'une de 2,5 pouces sur la paroi postérieure et l'autre un peu moins longue dans le cul-de-sac antérieur. Plusieurs anses d'intestin grêle ont pénétré dans l'utérus et le vagin par ces deux perforations.

L'examen du reste de l'abdomen révèle une déchirure du mésentère à partir de sa région moyenne ce qui avait causé des hémorragies importantes et une nécrose additionnelle de quelques anses intestinales. Nous notons également une rupture complète de la paroi antérieure du côlon gauche à partir de l'angle splénique jusqu'au rectosigmoïde.

L'intervention consiste tout d'abord en une hystérectomie totale par le docteur Jean Francœur du Service de gynécologie : puis, nous réséquons les anses intestinales gangrénées et faisons une anastomose latéro-latérale entre le jéjunum, à environ cinq pieds du ligament de Treitz, et l'iléon terminal, à six pouces de la valvule iléo-cæcale. On fait ensuite une hémi-colectomie gauche comprenant le sigmoïde, le côlon descendant et l'angle splénique ; après avoir fermé la partie supérieure du rectum, la partie distale du côlon transverse est extériorisée comme colostomie de dérivation.

Des extraits cortico-surrénaux sont ajoutés à notre thérapeutique pour corriger un état de choc quasi permanent durant les 12 heures qui

suivent l'opération. On retrouve chez cette malade, en plus d'un choc hémorragique important, un choc d'origine toxique et peut-être aussi dû à une insuffisance surrénalienne. Enfin, après 24 heures, la tension artérielle est à 115/70 et l'hémoglobinométrie est de 70 pour cent. La patiente avait alors reçu 6 000 cm<sup>3</sup> de sang.

A partir de ce moment, les suites postopératoires sont sans particularité : l'état de péritonite est jugulé à l'aide d'antibiotiques à large spectre et l'iléus paralytique ne dure que quatre jours. Elle doit recevoir quatre autres transfusions : elle reçoit donc 8 000 cm<sup>3</sup> de sang durant les trois premiers jours. Les selles deviennent liquides à l'anus artificiel et nous observons des excoriations de la peau dues à l'irritation par les matières fécales. Cependant, avec l'aide du Kaopectate et d'autres médicaments, les selles prennent bientôt un caractère semi-solide et la patiente peut quitter l'hôpital 20 jours après son admission. Les tissus enlevés à l'opération comprennent 17 pieds de petit intestin, le côlon gauche et l'utérus (figure 1). Un mois plus tard, soit le 2 décembre 1956, nous réadmettons la patiente pour anastomoser son côlon transverse au bout distal du rectosigmoïde. Cette opération est aussi laborieuse que la première, car il nous est impossible de mobiliser le côlon transverse. Nous devons réséquer jusqu'à l'angle hépatique et ramener le côlon droit dans la fosse iliaque gauche pour l'anastomoser au moignon rectal qui se trouve à trois pouces de l'anus et que nous repérons à l'aide d'un tube rectal. La mobilisation du rectum est aussi très difficile à cause de la réaction inflammatoire intense dans le bassin par suite du traumatisme antérieur.

Les suites opératoires immédiates sont satisfaisantes : le transit intestinal se rétablit normalement mais la malade fait une diarrhée rebelle et perd 12 livres de poids. Quant à l'équilibre acidobasique, il ne subit pas de modifications importantes, sauf une hypochlorémie transitoire facilement corrigée avec du chlorure de sodium. Un apport quotidien d'eau, d'électrolytes, de vitamines et d'acides aminés, nous permet de prévenir des modifications plus importantes de l'équilibre acidobasique. La diarrhée devient moins sévère avec l'ingestion de Kaopectate et d'une diète riche en protéines et en hydrates de carbone, mais pauvre en graisses.



La patiente peut quitter l'hôpital 16 jours après l'opération mais nous éprouvons une certaine appréhension au sujet de sa nutrition future.

Nous l'avons revue à quelques reprises et nous avons pu constater que son état général demeure le même, bien que la diarrhée soit encore importante.

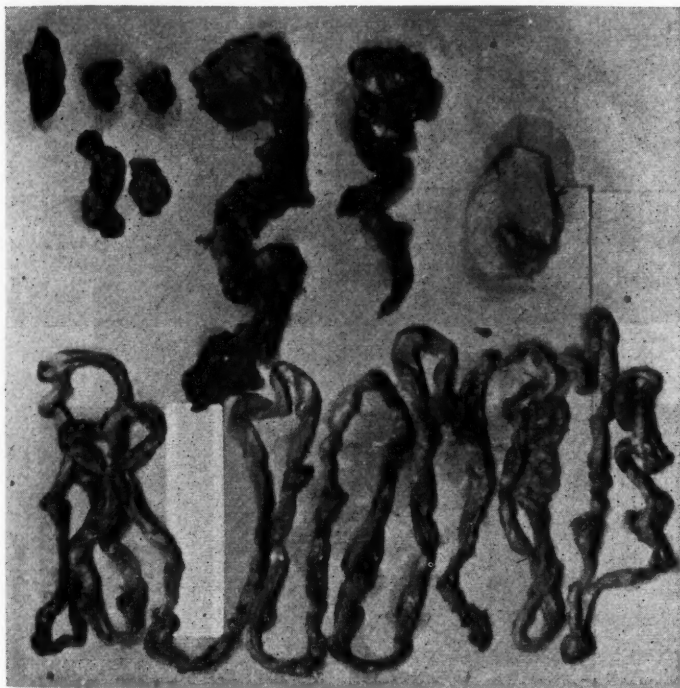


Figure 1. — Ensemble des tissus prélevés au cours de l'intervention.

Un repas baryté montre que le transit n'est pas trop accéléré (figure 2) et que l'organisme a compensé en grande partie pour la perte de 80 pour cent du petit intestin. D'après certains auteurs, l'adaptation intestinale, après une résection massive, se traduit par un ralentissement du transit, une capacité d'absorption augmentée, et des elongations et hypertrophies de la muqueuse. Le baryum (figure 3 et 4) parvient au



Figure 3. — Repas baryté, environ six heures après l'ingestion.



Figure 2. — Repas baryté.

rectum en six heures. Sur les figures on aperçoit une image presque identique obtenue par le transit digestif et le lavement baryté. Le cæcum est très dilaté et se trouve maintenant dans la fosse iliaque gauche.

Chez notre malade, nous croyons que la présence du côlon droit contribue dans une large part à prévenir de plus grandes difficultés d'ab-

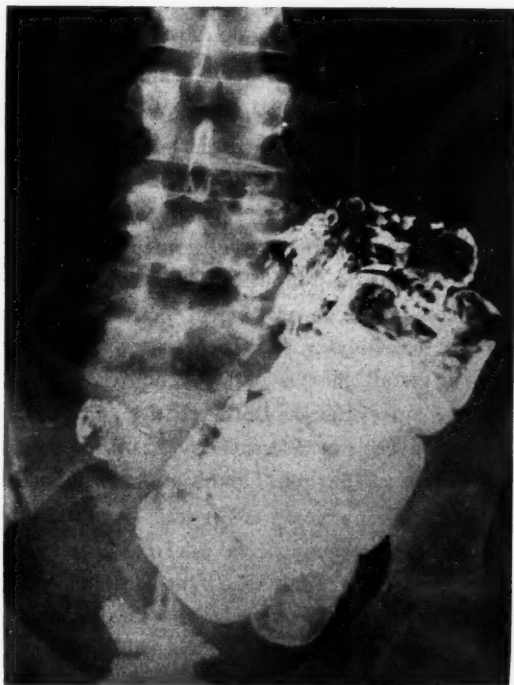


Figure 4. — Lavement baryté.

sorption. La valvule iléo-cæcale a pour effet de ralentir le transit et de donner une absorption plus grande des éléments nutritifs. D'autre part, nous croyons que cette patiente devra être surveillée attentivement afin de prévenir des complications métaboliques. La dernière intervention eut lieu il y a deux mois et nous avons raison de croire qu'elle

ne provoquera pas les difficultés énumérées au début de ce travail. La formule sanguine et la prothrombinémie sont dans les limites normales ; nous n'avons pas cru bon de pousser plus loin le bilan de sa nutrition à cause du bon état général de la patiente.

Dans la littérature, il y a évidemment de nombreux cas rapportés de résection étendue du grêle, surtout pour thrombose mésentérique et tumeurs malignes. Très peu de ces patients ont survécu à ces exérèses radicales ; la mortalité immédiate est très élevée et la mortalité éloignée l'est autant, car un fort pourcentage des patients qui survivent meurent d'inanition et de déséquilibre électrolytique après quelques semaines.

Parmi les cas spectaculaires où la survie a été permanente, mentionnons le cas de la Clinique Mayo (3) où tout le grêle, à l'exception de deux pieds et demi de jéjunum, et le côlon droit ont été enlevés sans complication métabolique sauf une diarrhée modérée.

Un cas identique est rapporté par Berman (1) mais cette fois-ci il restait un pied et demi de jéjunum. Dans ce cas, les complications métaboliques nécessitaient un traitement périodique à l'hôpital pour remplacement des électrolytes. Il en était ainsi pour le patient de Shonyo (7) où il ne restait que quatre pouces de jéjunum.

Les rapports d'autres cas par Bothe (2), Martin (5), Johnson (4) et Trafford (9) mentionnent des résections avec survie en épargnant quelques pieds de jéjunum comme nous l'avons fait chez notre malade.

Dans une étude récente comprenant tous les cas rapportés, soit 42, Pietz (6) souligne l'importance de la calcémie chez ces patients : 20 pour cent de tous les cas ont fait de l'hypocalcémie, ce qui a entraîné la tétanie chez 75 pour cent de ces malades. La diminution du calcium est directement proportionnelle à la présence de graisses non digérées. L'absorption du calcium se fait normalement dans le duodénum : cette absorption est perturbée quand les acides gras se combinent au calcium pour former des savons insolubles. Donc dans le cas de diarrhée tenace avec présence de graisses non digérées, on doit soupçonner par le fait même une déperdition proportionnelle de calcium.

La patiente dont nous venons de rapporter le cas n'a pas montré, du moins cliniquement, de signes d'insuffisance métabolique. Cependant, nous avons l'intention, après un certain délai, de lui faire subir des

épreuves plus complètes afin d'évaluer sa nutrition de façon plus précise. Jusqu'à maintenant, elle présente une diarrhée qui se corrige bien médicalement et son poids de 90 livres demeure stable.

En résumé, nous avons présenté un cas de résection massive du petit intestin et du côlon. Nous croyons que ce cas était particulier à cause des circonstances qui ont amené la patiente à l'hôpital et du traitement d'urgence qui a suivi. Les conséquences métaboliques ont été minimales si l'on considère l'étendue de l'intervention.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. BERMAN, J. K., *et al.*, *J.A.M.A.*, **135** : 918, 1947.
2. BOTHE, F., *et al.*, *Ann. Surg.*, **140** : 755, 1953.
3. CHRISTENSEN, N. A., *et al.*, *Proc. Staff Meet., Clinic Mayo*, **25** : 449, 1950.
4. JOHNSON, J. H., *Lancet*, **1** : 799, 1952.
5. MARTIN, J. R., *et al.*, *Canad. M.A.J.*, **69** : 429, 1953.
6. PIETZ, D. G., *Gastro-enterology*, **31** : 56, 1956.
7. SHONYE, E. S., *Arch. Surg.*, **61** : 123, 1950.
8. STETTEN, D. S., *Ann. Surg.*, **136** : 326, 1952.
9. TRAFFORD, H. S., *Brit. J. Surg.*, **44** : 10, 1956.
10. URICCHIO, J. F., *et al.*, *Ann. Surg.*, **139** : 206, 1954.
11. WECKESSER, E. C., *et al.*, *Surg.*, **30** : 465, 1951.

#### DISCUSSION

Le docteur François Roy demande si l'herniation s'est produite au cours du curetage, et combien de temps après la patiente a été conduite à l'Hôpital.

Le docteur Roland Cauchon souligne la remarquable facilité avec laquelle cette malade est sortie d'un choc considérable, avec laquelle elle a pu se réalimenter et absorber ce qu'elle prenait. Il a bien l'impression qu'elle est guérie et qu'avec le temps l'absorption intestinale ne fera que s'améliorer. Des américains expérimentant sur des chiens ont établi qu'en pareil cas l'absorption, après six mois à un an, avait augmenté

jusqu'à 400 pour cent, parce que les villosités intestinales avaient augmenté d'autant. C'est le calcium surtout qu'il faut surveiller.

Le docteur Couture répond au docteur Roy que la malade avait été conduite à l'hôpital moins d'une heure après le drame et qu'elle fut opérée entre deux heures et demie et trois heures après le curetage, qui fut fait alors que la malade était déjà en état de choc avec une pression de 70 à 80. Les remarques du docteur Cauchon raffermissent son sentiment de sécurité.

---

**CONSIDÉRATIONS SUR LA CYCLOSÉRINE  
DANS LE TRAITEMENT  
DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE \***

par

Roland DESMEULES, Ch.-Henri DORVAL, Robert DION, Lionel MONTMINY,  
Aurélien CÔTÉ, Gérard PARADIS, J.-M. JULIEN et Fernand MOISAN

*du Service de médecine de l'Hôpital Laval*

---

Au cours des dix dernières années, de nombreux produits ont été expérimentés dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. De tous ceux-là, seuls la streptomycine et l'isoniazide ont vraiment survécu en raison de leur remarquable efficacité et de leur faible toxicité. Cependant, les résultats souvent spectaculaires obtenus avec la streptomycine et l'isoniazide ne doivent pas nous faire oublier ces nombreux malades souffrant de tuberculose pulmonaire chronique, bacillaire, devenus résistants ou manifestant une intolérance sérieuse à l'un ou l'autre de ces deux médicaments. C'est ce qui, encore aujourd'hui, incite les chercheurs, à travailler à la découverte de nouveaux antibiotiques, et c'est aussi ce qui a conduit le Service de médecine de l'Hôpital Laval à se livrer à l'expérimentation clinique de la cyclosérine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Ce nouveau médicament nous a été gracieusement fourni sous le nom de séromycine, par la compagnie Eli Lilly à laquelle nous exprimons nos plus sincères remerciements.

---

\* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Québec, le 5 avril 1957.



Avant de présenter les résultats que nous avons obtenus, il nous semble opportun de résumer brièvement les connaissances actuelles sur sur ce nouvel antibiotique.

La cyclosérine fut isolée par Harned et Kropp, d'un streptomyces jusqu'alors inconnu : le *Streptomyces orchidaceus*. Ces deux chercheurs l'ont purifiée, cristallisée et en ont établi la formule chimique ; il s'agit du D-4-amino-3-isoxazolidone.

La cyclosérine, une poudre blanche, cristalline, diffuse rapidement dans les tissus grâce à sa grande solubilité dans l'eau et son faible poids moléculaire (102). Elle est amphotère et même de grandes variations du pH n'affectent pas ses propriétés. Elle nous est présentée en capsules de 250 milligrammes, seule ou associée à 150 milligrammes d'isoniazide.

Il est définitivement établi que grâce à ses propriétés physico-chimiques, la cyclosérine se retrouve dans le sang moins d'une heure après son administration et qu'elle est excrétée par le rein après une heure. Nous savons qu'elle diffuse facilement dans le liquide céphalo-rachidien, les expectorations, le liquide pleural, le liquide ascitique, le liquide amniotique et le sang fœtal.

#### *Action bactériostatique :*

Si l'on compare l'action bactériostatique de la cyclosérine *in vitro* à son activité clinique, on assiste à un paradoxe. En effet, en clinique, on a pu guérir avec des concentrations sanguines relativement faibles, des infections dont les agents microbiens résistaient *in vitro* à des concentrations de vingt et trente fois plus élevées. Dans la tuberculose pulmonaire, la cyclosérine a prouvé son efficacité en clinique. Mais l'étude expérimentale sur la tuberculose animale a démontré que l'action protectrice de la cyclosérine s'avérait très peu efficace sur la souris et le cobaye. En résumé, l'action bactériostatique de la cyclosérine s'exercerait bien plus en clinique que dans le domaine de la tuberculose expérimentale. On a tenté d'expliquer ce paradoxe en émettant une hypothèse qui pourra peut-être jeter de la lumière sur le mode d'action de plusieurs antibiotiques : la cyclosérine n'agirait pas directement sur les micro-organismes, mais modifierait plutôt les conditions métaboliques nécessaires à la multiplication des germes.

*Essais cliniques :*

Les premiers essais cliniques avec la cyclosérine ont été conduits par Epstein et ses collaborateurs, évidemment chez des tuberculeux chroniques ayant été antérieurement traités par la streptomycine et l'isoniazide. Dans ces cas, on a noté un retour de la température à la normale, une amélioration de l'appétit, une augmentation pondérale, un regain d'énergie, une diminution de la toux et des expectorations, mais peu de modification radiologique. Pour juger ces effets sur la bacilloscopie, qu'il nous suffise de citer Michel Oury des Hôpitaux de Paris : « Il semble que la cyclosérine soit incapable dans la plupart des cas de stériliser ou même de blanchir transitoirement l'expectoration des phtisiques anciens. »

Dans les formes récentes ou aiguës de tuberculose pulmonaire, n'ayant pas été traitées antérieurement, la cyclosérine paraît plus efficace que dans les formes chroniques. L'amélioration radiologique est manifeste, les expectorations se négativent. En somme, on reconnaît l'efficacité de la cyclosérine dans les formes aiguës de tuberculose pulmonaire et son utilité dans les formes chroniques.

Voici maintenant les résultats de nos essais cliniques avec la cyclosérine.

*Choix des malades :*

Notre étude porte sur trente et un tuberculeux pulmonaires, dix-huit femmes et treize hommes, malades depuis cinq ans en moyenne. Tous étaient atteints de tuberculose pulmonaire chronique, bacillaire, compliquée de tuberculose endobronchique chez six d'entre eux. Tous avaient été antérieurement traités par la streptomycine et l'isoniazide. Douze avaient déjà reçu de l'iproniazide. Dix de nos trente et un malades ont déjà été traités par un pneumopéritoïne, tandis que huit demeuraient bacillaires à la suite de résection pulmonaire et cinq à la suite de thoracoplastie. Par cette brève description du choix de nos sujets, on peut constater que nous exigeons beaucoup de la cyclosérine et que nous allions la soumettre à une rude épreuve. Afin d'éviter certains incidents attribuables à la toxicité du médicament, nous nous sommes abstenus de l'administrer aux psychopathes, aux épileptiques et aux insuffisants rénaux.

*Posologie :*

Pour juger de l'efficacité de la cyclosérine sur la tuberculose pulmonaire, il ne sera question que de vingt-huit patients, car à cause de phénomènes toxiques, nous avons dû cesser la médication en moins de quinze jours chez trois malades. Ces vingt-huit tuberculeux ont été divisés en trois groupes :

Un premier groupe (dix-sept cas) reçut de la cyclosérine seule.

Un deuxième groupe (dix cas) reçut de la cyclosérine et de l'isoniazide.

Enfin, une patiente reçut de la cyclosérine, de l'isoniazide et de la streptomycine.

Sauf en deux circonstances où la posologie a atteint 750 milligrammes par jour, nos malades reçurent 500 milligrammes de cyclosérine, associée ou non à 300 milligrammes par jour d'isoniazide et cela pendant deux à sept mois.

**PREMIER GROUPE : CYCLOSÉRINE SEULE***Poids et appétit :*

Dans ce premier groupe de dix-sept patients, l'augmentation pondérale en général, n'a été que de trois ou quatre livres, sauf pour une malade qui a engraisé de dix-huit livres. Toutefois, cinq ont notablement amélioré leur appétit.

*Toux et expectorations :*

Nous avons remarqué que les modifications de la toux et des expectorations étaient surtout en fonction de l'évolution de la tuberculose endobronchique.

*Tuberculose endobronchique :*

En effet, sur trois cas de tuberculose endobronchique, deux ont bénéficié d'une amélioration considérable. La toux et les expectorations ont diminué et nous avons assisté à une régression intéressante des phénomènes congestifs à la muqueuse endobronchique.

*Amélioration générale :*

En tenant compte de l'appétit, de la reprise de la vigueur et des forces, d'une sensation de bien-être et, cela, associé à l'amélioration des

symptômes fonctionnels pulmonaires, nous arrivons à la conclusion que sept de nos dix-sept malades, soit 41 pour cent ont amélioré leur état général.

*Bacilloscopie et radiologie :*

Comme on devait s'y attendre chez des tuberculeux chroniques, seulement trois ont amélioré l'aspect radiologique de leur tuberculose et aucun n'a négativé ses expectorations :

Amélioration générale. . . . . 7 sur 17, soit 41,0 pour cent ;  
Amélioration radiologique. . . . . 3 sur 17, soit 17,6 pour cent ;  
Amélioration de la tuberculose endobronchique. 2 sur 3, soit 66,0 pour cent.

DEUXIÈME GROUPE : CYCLOSÉRINE ET ISONIAZIDE

*Poids et appétit :*

Chez les dix sujets traités par la cyclosérine et l'isoniazide, nous n'avons pas vu non plus d'amélioration ni de l'appétit, ni du poids, sauf dans un cas où le gain fut de douze livres.

*Toux et expectorations :*

Parmi nos malades de ce groupe qui présentaient les symptômes de toux et d'expectorations, il y eut amélioration dans un tiers des cas.

*Tuberculose endobronchique :*

Deux malades atteints de tuberculose endobronchique ont grandement bénéficié de l'association de cyclosérine et d'isoniazide, influençant par là-même la fréquence de la toux, la quantité et l'aspect des expectorations.

*Amélioration générale :*

D'après les critères de l'amélioration générale que nous avons décrits, cinquante pour cent des malades de ce deuxième groupe ont bénéficié de cette double médication.

*Bacilloscopie et radiologie :*

Le seul cas d'amélioration radiologique avec négativation des expectorations est celui d'une jeune fille ayant subi, il y a quelques années, une

pneumonectomie gauche. Elle demeurait bacillaire et atteinte d'une cavité au lobe supérieur droit, malgré la streptomycine, l'isoniazide et même l'iproniazide. Seule l'association de cyclosérine et d'isoniazide a pu stériliser le liquide de lavage gastrique et réduire l'image cavaire au volume d'un pois.

On peut résumer l'évolution de ces cas de la façon suivante :

Amélioration générale.....	5 sur 10, soit	50 pour cent ;
Amélioration radiologique.....	1 sur 10, soit	10 pour cent ;
Amélioration T.B. endo-bronchique.....	2 sur 2, soit	100 pour cent.

En réunissant maintenant ces deux groupes comprenant 27 tuberculeux, nous obtenons :

Amélioration générale.....	12 sur 27, soit	45 pour cent ;
Amélioration radiologique.....	4 sur 27, soit	15 pour cent ;
Amélioration T.B. endo-bronchique.....	4 sur 5, soit	80 pour cent ;
Négativation de la bacilloscopie.....	1 sur 27, soit	4 pour cent.

En partant du principe que la cyclosérine n'agirait pas directement sur le bacille de Koch, mais modifierait plutôt les conditions métaboliques nécessaires à sa multiplication, nous avons pensé que le bacille de Koch, ainsi affaibli, se laisserait peut-être vaincre plus facilement si on l'attaquait à l'aide de l'association de la streptomycine et de l'isoniazide.

A cette fin, nous avons choisi une patiente atteinte de tuberculose pulmonaire chronique, régulièrement bacillaire, avec une grande cavité au lobe supérieur droit et de multiples petites cavités dans le reste du parenchyme. L'état de cette malade s'aggravait malgré la streptomycine et l'isoniazide ; la quantité des expectorations augmentait et les hémoptysies se répétaient à des intervalles de plus en plus rapprochés. Pourtant cette souche de bacilles de Koch était encore sensible à dix microgrammes de streptomycine. Pendant trois semaines, la cyclosérine fut administrée seule, sans amélioration. Puis, nous avons ajouté la streptomycine et l'isoniazide avec le résultat, qu'après deux mois de traitement, les hémoptysies ne se répètent plus, les expectorations se sont taries et la toux est presque complètement disparue. La grande cavité du lobe supérieur droit diminue de volume et les autres petites images cavairees régressent au point qu'elles sont à peine décelables sur la radiographie standard. Certes, la triple combinaison d'antibiotiques a arrêté

cette poussée évolutive. Un seul cas, c'est évidemment très peu, mais tout de même suffisant, semble-t-il, pour nous inciter à continuer l'expérimentation en ce sens.

*Toxicité :*

Sur trente et un patients, huit ont présenté un ou plusieurs symptômes attribuables à la toxicité de la cyclosérine que nous énumérons par ordre de fréquence :

Excitation et nervosité . . . . .	4
Engourdissement dans les membres . . . . .	2
Épilepsie . . . . .	1
Vertiges . . . . .	1
Tremblements . . . . .	1
Hallucinations . . . . .	1
Insomnie . . . . .	1
Incontinence urinaire . . . . .	1
Nausées et vomissements . . . . .	1

On voit que les incidents rapportés sont surtout d'ordre neuro-psychique. Nous n'avons à signaler aucune modification de la formule sanguine ; les urines sont demeurées normales. La médication a dû être cessée définitivement chez trois malades à cause, soit d'une crise épileptique, d'incontinence urinaire ou de manifestations psychopathiques et temporairement chez une patiente à cause d'hallucinations.

*Conclusions :*

1. La cyclosérine nous apparaît particulièrement efficace dans les cas de tuberculose endo-bronchique.
2. Nous croyons que la cyclosérine, administrée à la dose de 500 milligrammes par jour, ne donne lieu qu'à un nombre relativement restreint d'incidents fâcheux. Il suffit alors de cesser la médication pour voir disparaître rapidement les manifestations toxiques.
3. La comparaison de la cyclosérine avec la streptomycine ou l'isoniazide n'est pas encore établie de façon définitive, mais elle leur semble nettement défavorable.
4. On préconise actuellement l'association de cyclosérine et d'isoniazide, mais si la théorie que la cyclosérine agirait surtout sur les méta-

bolismes nécessaires au développement des bacilles de Koch s'avérerait exacte, nous croyons qu'une triple association est vouée à un brillant avenir.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. CUMMINGS, M. M., PATNODE, R. A., et HUDGINS, P. C., Effects of cycloserine on mycobacterium tuberculosis in vitro, *Antib. & Chemotherapy*, **5** : 4, 1955.
  2. EPSTEIN, I. G., NAIR, K. G. S., et BOYD, L. J., Cycloserine, a new antibiotic, in the treatment of human pulmonary tuberculosis : a preliminary report, *Antib. Med.*, **1** : 80, 1955.
  3. EPSTEIN, I. G., NAIR, K. G. S., et BOYD, L. J., The treatment of human tuberculosis with cycloserine : a year's progress, *Antib. Annual*, 1955-56, *Medical Encyclopædia Inc.*, New-York.
  4. NAIR, K. G. S., EPSTEIN, I. G., BARON, H., et MULINOS, M. G., Absorption, distribution, and excretion of cycloserine in man. In : *Antib. Annual* 1955-56, pp. 136-140, *Medical Encyclopædia, Inc.*, New-York.
  5. OURY, La cyclosérine, nouvelle médication antibacillaire, *Rev. du prat.*, **7** : 3, 1957.
  6. PATNODE, R. A., HUDGINS, P. C., et CUMMINGS, M. M., Effect of cycloserine on experimental tuberculosis in guinea pigs, *Am. Rev. Tuberc.*, **72** : 117, 1955.
  7. WELCH, H., PUTNAM, L. E., et RANDALL, W. A., Antibacterial activity and blood and urine concentrations of cycloserine, a new antibiotic following oral administration, *Antib. Med.*, **1** : 72, 1955.
-



**LA 2-HYDROXY-STILBAMIDINE  
DANS LE TRAITEMENT  
DE LA BLASTOMYCOSE NORD-AMÉRICAINNE \***

par

Jean GRANBOIS, F.R.C.P. (C), Maurice GIROUX, Joffre GRAVEL, F.R.C.P. (C),  
et Maurice BEAULIEU

*de l'Hôpital Laval*

---

La 2-hydroxy-stilbamidine†, qui est du groupe des diamidines aromatiques, a été employée avec succès dans le traitement de la trypanosomiase, de la leishmaniose, du myélome multiple et de la blastomycose nord-américaine. Bien que l'action fungicide des diamidines aromatiques ait été démontrée *in vitro* par Elson (7) en 1945, ce n'est qu'en 1950 que Colbert et ses collaborateurs (1) rapportent un cas de blastomycose cutanée, traitée par la propamidine. En 1951, Shoenbach et ses collaborateurs (14) publient l'observation d'un patient souffrant de blastomycose cutanée chez qui la stilbamidine a provoqué un arrêt complet de la maladie. Ces premières publications furent suivies de quelques autres (4, 5, 8, 9 et 13) qui démontrèrent l'efficacité de la stilbamidine dans la blastomycose. Cependant, une complication très fréquente de la stilbamidine

---

\* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Québec, le 5 avril 1957.

† La 2-hydroxy-stilbamidine nous a été gracieusement fournie par le docteur Raymond C. Pogge, directeur du département de recherches médicales de la Maison Wm. S. Merrill.

consiste dans une névrite toxique du trijumeau. Cette névrite, qui n'apparaît que un à deux mois après la fin du traitement par la stilbamidine, s'avère très chronique dans la majorité des cas.

Des recherches ultérieures permirent de mettre au point un nouveau diamidine aromatique, la 2-hydroxy-stilbamidine, dont l'action fungicide *in vitro* et *in vivo* était égale à celle de la stilbamidine. Snapper et McVay (15) rapportent l'arrêt de la maladie chez trois patients atteints de blastomycose systémique, et chez un autre atteint de blastomycose cutanée. L'administration de la 2-hydroxy-stilbamidine n'a laissé aucune séquelle de névrite chez ces patients. Colsky (3), Weinberg et ses collaborateurs (17), Acree et ses collaborateurs (1) et London (12) ajoutent dans leurs publications sept résultats favorables. De ces sept patients, cinq souffraient de blastomycose systémique et deux de blastomycose cutanée. Aucune névrite toxique n'a été observée.

Sutliff, Kyle et Hobson (16) ont traité douze cas de blastomycose avec la 2-hydroxy-stilbamidine. Ces auteurs rapportent l'arrêt de la maladie chez sept d'entre eux, l'amélioration chez deux et un échec chez trois. Les échecs sont survenus chez des patients souffrant de blastomycose pulmonaire avancée. Ces douze patients n'ont présenté aucune névrite toxique.

Doray, Guy, Dionne et Bégin (6) ont récemment rapporté un résultat favorable dans un cas de blastomycose systémique.

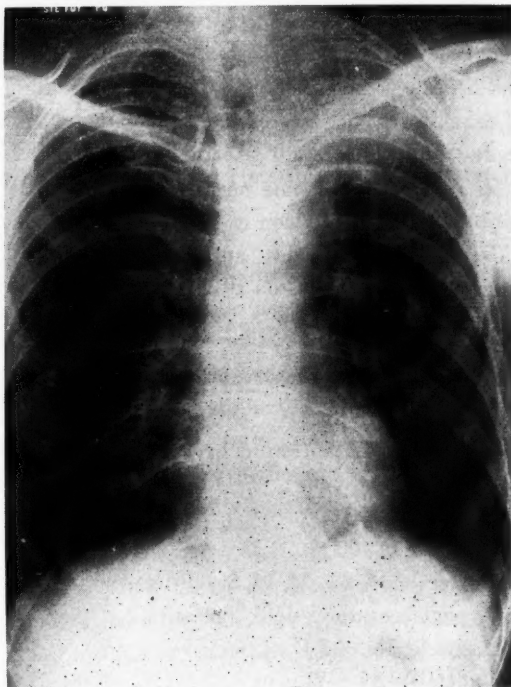
L'emploi de la 2-hydroxy-stilbamidine chez les deux patients suivants nous a semblé particulièrement indiqué à cause des résultats favorables déjà mentionnés, et aussi par l'excellent résultat obtenu par l'un d'entre nous (Grandbois) il y a près de deux ans dans un cas de blastomycose systémique.

#### PREMIÈRE OBSERVATION

Monsieur T.-P. E., cultivateur de 53 ans, est admis à l'Hôpital Laval, le 21 juin 1956, pour des douleurs thoraciques gauches. Ce symptôme subjectif était associé à une perte de poids et à de l'asthénie observée depuis la fin d'avril de la même année.

Les antécédents familiaux et personnels ne révélaient rien de spécial.

Une radiographie pulmonaire montrait une opacification homogène de l'apex et de la région sous-claviculaire gauches (figure 1). La sédimentation globulaire était de 64 mm après une heure. La recherche du bacille de Koch dans les expectorations et le liquide gastrique était négative. La formule sanguine établissait l'hémoglobine à 76 pour cent,



**Figure 1. — Opacification homogène de l'apex et de la région sous-claviculaire gauches.**

les globules rouges à 3 890 000, la valeur globulaire à 1,0 et la leucocytose à 11 600. La formule d'Arneth se lisait comme suit : 12, 39, 30, 16 et 3 pour cent. Les urines étaient normales.

Trois semaines après l'admission du patient les douleurs thoraciques devinrent plus sévères et la toux plus fréquente. Vers cette date, le patient remarqua une petite lésion papulo-pustuleuse de la grandeur d'un

dix sous sur son pouce gauche. Cette lésion d'apparence insignifiante ne disparut pas avec un traitement local et général à base d'antibiotiques.

Le 1<sup>er</sup> août 1956, une nouvelle radiographie pulmonaire montre la même opacification à l'apex et à la région sous-claviculaire gauche, et une petite opacité néoformée au tiers inférieur de la plage pulmonaire droite.

Le 6 août le rapport d'une bronchoscopie élimine la possibilité d'un processus néoplasique. Une biopsie, prélevée lors de cet examen, confirme l'absence d'une néoplasie et, aussi, met en doute un processus bacillaire. Les cultures des sécrétions bronchiques ne mettent en évidence que du streptocoque et du catarrhalis.

Devant les recherches toujours négatives du bacille de Koch dans les expectorations, la non régression et même la progression des lésions pulmonaires sous l'influence des antibiotiques, l'état général du patient qui devenait moins bon, on décide de faire une thoracotomie exploratrice.

Avant de procéder à cette intervention, nous obtenons les examens de laboratoire suivants :

Sédimentation : 98 mm après une heure ;  
Hémoglobine : 76 pour cent ;  
Globules rouges : 4 106 000 ;  
Globules blancs : 14 100 ;  
Formule d'Arneth : 4, 32, 45, 16, 3 pour cent ;  
P.S.P. : 57 pour cent après deux heures ;  
Phosphatase alcaline : 4,3 U. (Bodansky) ;  
Prothrombinémie : 57 pour cent ;  
P.S.P. : 4,7 pour cent après 45 min. ;  
Azotémie, taux du fibrinogène et volume sanguin : normaux.

Le 29 août 1956, l'un de nous (Gravel) procède à une lobectomie supérieure gauche. L'examen histopathologique par congélation révèle qu'il s'agit d'un abcès chronique sans trace d'épithélioma.

La lobectomie, qui se fait sans difficulté, montre dans ce lobe supérieur gauche une masse de la grosseur d'un poing. Le lobe inférieur ne présente aucune lésion.

Le rapport de l'examen histo-pathologique (Giroux) se lit comme suit :

*Macroscopiquement* : Formation arrondie, scléreuse à centre foncé, noir. En dehors de cette masse, le lobe pulmonaire est normal.

*Microscopiquement* : Pas de bacilles de Koch ; bronche : normale ; un ganglion anthracosique ; poumon : tissu conjonctif, lymphocytes, polynucléaires, paquets de cellules histiocytaires formant des pseudo-follicules à centre constitué par des polynucléaires (figure 2). On retrouve de nombreuses cellules plurinucléées qui contiennent des éléments arrondis à coque à double contour (figure 3).

Il s'agit d'une blastomycose pulmonaire.

Les suites opératoires sont normales et rien d'anormal ne se produit pendant une quinzaine de jours.

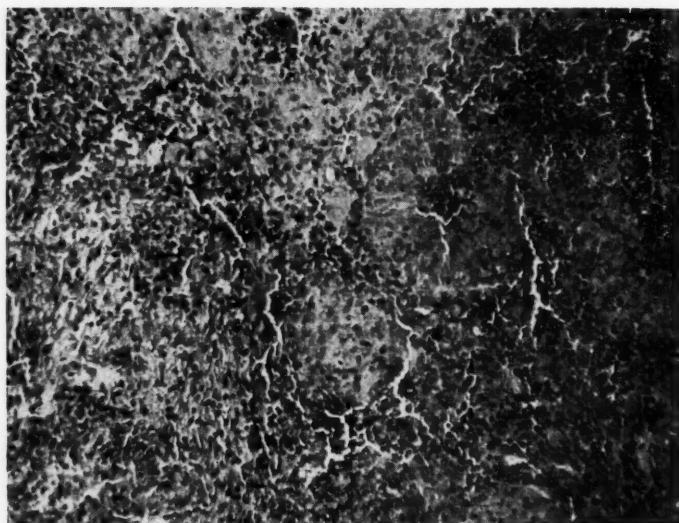
Vers le milieu de septembre, le patient se plaint de douleur à la main gauche et d'une certaine limitation des mouvements de flexion des doigts. A l'examen, on voit un léger érythème et un gonflement peu prononcé à la face dorsale de la main gauche. La palpation des troisième, quatrième et cinquième métacarpiens est douloureuse.

Une radiographie de la main montre une ostéolyse importante de la base du quatrième métacarpien avec un aspect dense des diaphyses des phalanges et phalangettes des deux mains (figure 4).

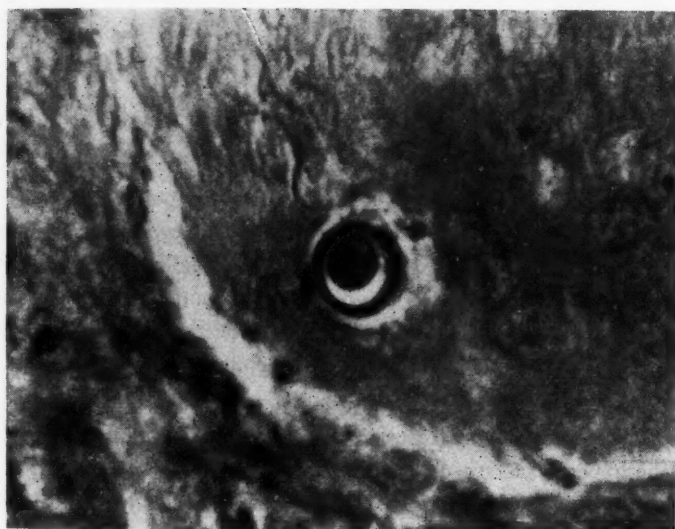
Dans les jours qui suivent la tuméfaction de la main grossit, devient plus rouge et est très dure.

Le diagnostic déjà porté de blastomycose pulmonaire suggère fortement la possibilité d'une localisation osseuse du processus mycosique. Cependant, avant d'établir une thérapeutique avec la 2-hydroxy-stilbamidine, nous décidons de faire une biopsie cutanée de la lésion papuleuse du pouce gauche. Le rapport histologique, qui est celui de blastomycose, écarte tout doute au sujet d'une blastomycose à localisation osseuse et cutanée :

« Le fragment de peau est constitué par un épithélium pavimenteux stratifié hyperplasié, recouvrant un derme dans lequel on remarque des formations granulomateuses constituées par des cellules épithélioïdes entourant des amas de polynucléaires avec multiples cellules géantes. Très rares cellules à double contour (figure 5). »



**Figure 2.** — Paquets de cellules histiocytaires formant des pseudofollicules.



**Figure 3.** — Nombreuses cellules plurinucléaires contenant des éléments arrondis à coque à double contour.



Figure 4. — Ostéolyse de la base du 4<sup>e</sup> métacarpien de la main gauche et densité des diaphyses des phalanges et phalangettes.

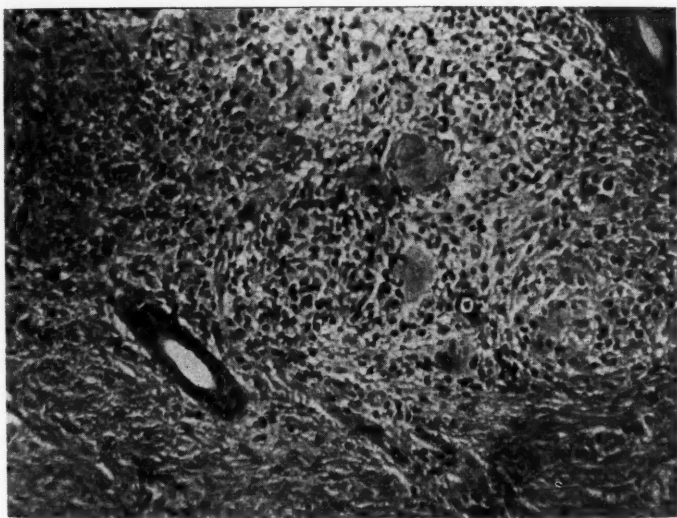


Figure 5. — Fragment de peau : épithélium hyperplasié ; formations glomulomateuses dans le derme et nombreuses cellules géantes.



Le 20 octobre, le patient commence à recevoir, trois fois par semaine, 225 mg de 2-hydroxy-stilbamidine dans 250 cm<sup>3</sup> de soluté glucosé à cinq pour cent. Le mélange du médicament au soluté est fait aussitôt avant l'administration, et le tout est donné en goutte à goutte par voie intraveineuse, sur une période de deux à trois heures.

Durant les deux premières semaines du traitement le patient ressent un prurit généralisé, qui disparaît en quelques jours.

Un mois après le début de la thérapeutique, on remarque un gonflement plus important de la main gauche et la palpation dénote un certain



**Figure 6. — Main gauche : cicatrice cutanée, vestige d'une fistule spontanée.**

degré de fluctuation, accompagnée de douleur à l'épaule gauche. Deux semaines plus tard, comme la fluctuation est plus importante et que la tuméfaction de la main augmente toujours, nous pratiquons une ponction en peau saine. Cette ponction permet de retirer un centimètre cube d'un pus jaunâtre et épais et fait pratiquement disparaître la douleur que le patient ressentait à la main et à l'épaule gauche.

Une semaine plus tard, c'est-à-dire au début de décembre, la tuméfaction s'ouvre spontanément. Par la suite, nous observons une amélio-

ration constante. Au début de janvier, l'écoulement est tari, le gonflement et l'érythème de la main sont presque complètement disparus.

Le 1<sup>er</sup> février 1957, l'examen de la main ne permet de déceler qu'une légère déformation due à une destruction osseuse partielle du quatrième métacarpien ainsi qu'une petite cicatrice cutanée, vestige de la fistule spontanée (figure 6). Une formule sanguine est normale, mais la sédimentation globulaire est à 45 mm après une heure.

Une radiographie pulmonaire faite le 4 février 1957 montre une plage pulmonaire gauche normale sauf pour la lobectomie. La plage pulmo-



Figure 7. — Ostéolyse de la base du 4<sup>e</sup> métacarpien; décalcification un peu moins marquée des os du carpe.

naire droite ne montre plus cette petite opacité néoformée au tiers inférieur, mais a un aspect tacheté.

L'état général du patient est bon, et il a gagné dix livres depuis son opération.

Le traitement est continué, mais ne put être complété que le 13 mars, à cause d'un retard de quelques semaines dans la disponibilité de la 2-hydroxy-stilbamidine.

La sédimentation globulaire s'est abaissée à 27 mm après une heure. Une dernière radiographie de la main montre la même ostéolyse de la base du quatrième métacarpien ainsi qu'une décalcification un peu moins marquée des os du carpe (figure 7).

Ce patient a donc reçu, du 20 octobre 1956 au 13 mars 1957, une dose totale de neuf g de 2-hydroxy-stilbamidine. La médication a provoqué, en moins de trois mois, un arrêt complet de la blastomycose systémique dont il souffrait. Le seul symptôme, imputable à la 2-hydroxy-stilbamidine, semble avoir été un prurit généralisé, qui a disparu rapidement et n'a pas entraîné l'interruption du traitement.

#### DEUXIÈME OBSERVATION

Monsieur P. R., ouvrier de 36 ans, est admis à l'Hôpital Laval, le dix-sept janvier 1957, pour de légères hémoptysies répétées, une sudation nocturne profuse, des douleurs médiastinales et dorsales et des radiographies pulmonaires suspectes. Ces radiographies pulmonaires montrent une opacité assez homogène, s'irradiant du hile vers le tiers supérieur du poumon gauche. La plage pulmonaire droite est normale (figure 8).

Les antécédents familiaux du patient ne permettent de déceler aucun contact tuberculeux. Ses habitudes personnelles ne comportent aucune ingestion d'alcool, mais il fume une quarantaine de cigarettes par jour.

L'auscultation des poumons révèle une pectoriloquie aphone à la région sous-scapulaire et sus-scapulaire gauche.

La sédimentation globulaire est de 74 mm après une heure, et le *patch test* à la tuberculine est négatif après 96 heures. Des recherches répétées du bacille de Koch dans le liquide gastrique et dans les sécrétions bronchiques sont négatives, ainsi que des cultures. De multiples examens des expectorations pour la recherche de cellules néoplasiques se montrent négatifs. D'autres examens, dont la formule sanguine, l'azotémie, la protidémie et les urines sont normaux.

Une tomographie en position verticale ainsi qu'une radiographie en profil gauche montrent un foyer d'ombre homogène au tiers supérieur et situent ce foyer dans le segment postérieur du lobe supérieur gauche.

La possibilité d'une néoplasie pulmonaire gauche, semblant être le diagnostic le plus vraisemblable, le 8 février 1957, l'un de nous (Beaulieu) procède à une pneumonectomie gauche.

Les constatations opératoires permettent de découvrir un poumon gauche sensiblement libre à sa région inférieure, mais fortement adhérent au sommet. Postérieurement, au niveau de la troisième à la septième

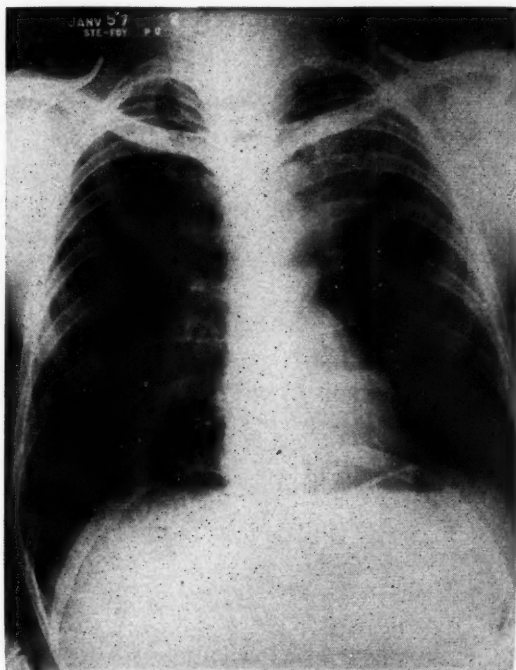


Figure 8. — Opacité assez homogène irradiant du hile vers le tiers supérieur du poumon gauche.

côte, la masse est solidement attachée à la paroi et, de plus, très solidement fixée à l'aorte. Le tissu pulmonaire, qui est friable et parsemé de foyers nécrotiques, donne un aspect malin.

L'entrée dans la cavité se fait par une incision périscapulaire gauche et la section postérieure de la sixième côte. C'est avec difficulté qu'on

réussit à libérer le sommet du poumon, surtout à la région postérieure où la tumeur est fortement adhérente à la paroi et surtout au tiers supérieur de l'aorte descendante. Cependant le hile est propre et une pneumonectomie est possible. Il reste quelques parcelles de tissu nécrotique sur l'aorte descendante, là où le clivage n'a pu être fait. La bronche est sectionnée et les artères pulmonaires supérieure et inférieure sont doublement ligaturées et sectionnées. Nous injectons de la pénicilline et de la streptomycine dans le thorax et plaçons un tube de drainage.

Au moment de l'intervention un examen histopathologique par congélation d'un fragment de poumon montre les caractéristiques suivantes : « Présence d'abondantes traînées fibreuses entourant un tissu de granulation riche en cellules géantes. Quelques éléments arrondis, à coque bien marquée, ressemblent à du blastomycètes. Il n'y a pas de cellules néoplasiques sur ce fragment. »

Le rapport histo-pathologique du poumon enlevé se lit comme suit :

*Macroscopiquement* : Masse ovoïde entourant les grosses bronches, de la grosseur d'un œuf de poule et constituée par une mosaïque de nodules blanchâtres irréguliers alternant avec des zones rougeâtres et des points abcédés. Le contenu consiste en un magma brun-rougeâtre. On retrouve des lésions aux régions inférieure et interne du lobe supérieur et aux régions supérieure et interne du lobe inférieur.

*Microscopiquement* : *Bronche souche* : Rien à signaler.

*Poumon* : Les lésions sont constituées par des formations granulomateuses à macrophages gigantomaculaires multinucléées contenant plusieurs corps arrondis à capsules à double contour. Il y a aussi des polynucléaires, des plasmocytes et quelques éosinophiles. Des cellules à double contour (figure 9) sont retrouvées dans le pus des petits abcès. Il s'agit d'une blastomycose pulmonaire.

Le 9 février, le lendemain de l'intervention, nous commençons un traitement par la 2-hydroxy-stilbamidine. Le patient reçoit quotidiennement, par voie intraveineuse, 225 milligrammes d'hydroxy-stilbamidine dans 250 cm<sup>3</sup> de soluté glucosé à cinq pour cent. Ce soluté glucosé est administré pendant une période de trois heures au début, et ensuite pendant une période de deux heures. De plus nous introduisons 125

milligrammes d'hydroxy-stilbamidine dans 100 cm<sup>3</sup> de soluté physiologique, dans la cavité pleurale gauche, les 10 et 12 février.

Une nouvelle radiographie pulmonaire montre un aspect radiologique identique à la plage droite et, à la plage gauche, où fut pratiquée la pneumonectomie, le tube de drainage et un niveau liquide à la base.

Les suites opératoires sont normales, à l'exception d'une phlébite à l'avant-bras gauche, phlébite contrôlée rapidement par les antibiotiques.



Figure 9. — Blastomycose pulmonaire. Cellules à double contour dans le pus des abcès pulmonaires.

Un examen complet du patient ne permet de déceler aucun foyer mycosique ni cutané, ni osseux.

Le 20 février, le patient a reçu douze injections intraveineuses et deux injections intrathoraciques d'hydroxy-stilbamidine. La tolérance a été parfaite. La formule sanguine est normale, mais l'indice ictérique est de 8,4. La médication doit être suspendue pendant quelques jours à cause de l'impossibilité de se procurer le médicament.

Le 6 mars l'état général du patient est très bon, et il a même gagné cinq livres depuis son opération. Le traitement est repris, jusqu'au 19

mars. Nous le cessons alors pour des troubles généraux, gastro-intestinaux et cutanés que nous croyons devoir attribuer à l'hydroxy-stilbamidine. Le patient est anxieux, fatigué et très abattu. L'état nauséux très léger au début, s'accroît au point d'entraîner une anorexie complète et des vomissements. Des douleurs gastriques et abdominales s'accom-

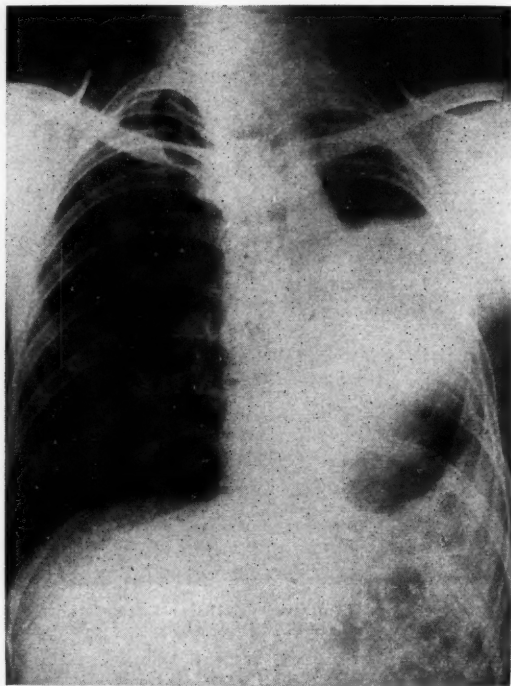


Figure 10. — Plaque pulmonaire droite normale. Niveau liquide au tiers inférieur de la plaque gauche.

pagner de crises diarrhéiques intermittentes. La peau est sèche, recouverte d'une fine desquamation, et le patient souffre d'un prurit assez violent.

L'indice ictérique est de 7,4 et les urines contiennent des cylindres granuleux, des leucocytes libres et 0,25 g pour mille d'albumine. Une intradermo-réaction à la blastomycine ( $1/1000^e$ ) est faiblement positive (+) après 48 heures.



La cessation de l'hydroxy-stilbamidine entraîne, en quelques jours, une disparition complète de tous les symptômes déjà mentionnés.

Le 25 mars, les urines ne contiennent que des traces d'albumine et quelques cylindres épithéliaux. La sédimentation globulaire est de 15 mm après une heure. Cependant la leucocytose est à 4 030. Une ponction thoracique gauche ne permet de déceler aucun épanchement. Une radiographie pulmonaire révèle une plage pulmonaire droite normale et un niveau liquide au tiers inférieur de la plage pulmonaire gauche (figure 10).

La culture de tissu pulmonaire, faite après l'intervention, est positive sur les milieux de Sabouraud.

Le 30 mars, le patient est congédié. Nous lui conseillons de revenir dans une quinzaine de jours pour compléter son traitement.

Ce patient a donc reçu, du 9 février au 19 mars 1957, une dose totale de 6,1 g d'hydroxy-stilbamidine, dont 5,85 g par voie intraveineuse et 0,25 g par voie intrathoracique.

Des troubles généraux importants, apparus en cours de traitement, ont été attribués à la médication. L'hydroxy-stilbamidine a été discontinuée et tous les symptômes toxiques se sont rapidement amendés.

#### COMMENTAIRES

La 2-hydroxy-stilbamidine est actuellement considérée comme le médicament de choix de la blastomycose nord-américaine. Autrefois dans la forme systémique de cette maladie, malgré l'emploi de la chirurgie, de la roentgenthérapie, de la vaccination désensibilisante et des iodures, le pronostic était fatal pour 92 pour cent des patients. Dans la blastomycose cutanée, ces différentes thérapeutiques entraînaient un certain nombre de guérisons, mais les récives étaient fréquentes.

Les observations de nos deux patients, atteints de blastomycose systémique nord-américaine, ne nous permettent pas de conclure à leur guérison. En effet leur période d'observation est beaucoup trop courte. Cependant chez le premier malade, qui présentait des localisations pulmonaires, osseuses et cutanées, l'hydroxy-stilbamidine, a vraisemblable-

ment provoqué un arrêt de la maladie. La chirurgie pulmonaire n'avait permis que d'éliminer le foyer mycosique primitif.

L'interprétation de l'action thérapeutique de l'hydroxy-stilbamidine, chez le deuxième patient, est beaucoup plus délicate. L'intervention chirurgicale, qui a consisté en une pneumonectomie gauche, a été particulièrement laborieuse, à cause de la ferme adhésion des lésions pulmonaires à la paroi postérieure et à l'aorte descendante. Si nous admettons que des foyers mycosiques, si minimes soient-ils n'aient pu être éliminés chirurgicalement, l'hydroxy-stilbamidine a pu empêcher une nouvelle dissémination de l'infection. L'absence de toute localisation mycosique osseuse, cutanée ou autre, dans les semaines qui ont suivi l'intervention, semble plaider en faveur de l'action bienfaisante de la médication.

Que doit-on penser de la toxicité de l'hydroxy-stilbamidine? Tous les auteurs s'accordent pour admettre que cette médication est en général bien tolérée. Aucun cas mortel n'a été rapporté. Cette tolérance est remarquable, si on considère le puissant pouvoir bactéricide et fongicide de l'hydroxy-stilbamidine. Cependant il faut prendre certaines précautions : l'hydroxy-stilbamidine doit être mélangée au soluté glucosé, aussitôt avant son administration, le goutte à goutte intraveineux doit être lent (au moins une heure), et le mélange de soluté et d'hydroxy-stilbamidine doit être protégé de la lumière (les ultraviolets transforment l'hydroxy-stilbamidine en un produit toxique).

Ce médicament doit être donné avec prudence chez les malades atteints de maladie chronique du foie ou du rein, car l'hydroxy-stilbamidine se dépose et s'accumule surtout dans ces organes.

Les observations de nos deux patients montrent une tolérance presque parfaite chez le premier, et des manifestations toxiques importantes chez le second. Est-ce que cette tolérance différente est due à un état général moins bon chez le second (intervention plus laborieuse et plus extensive), à un manque de précaution dans l'administration du médicament, ou à la plus grande intensité du traitement chez le deuxième malade? Cette dernière hypothèse semble la plus vraisemblable. Nous croyons donc que l'intensité du traitement (dose quotidienne) est responsable en partie du moins des réactions toxiques. Le premier patient ne recevait l'hydroxy-stilbamidine que trois fois par semaine.

Dans la région de Québec, les cas de blastomycose nord-américaine publiés sont peu nombreux, et les cas rapportés (10 et 11) comprennent surtout des formes cutanées.

Le diagnostic d'une blastomycose systémique est particulièrement difficile, à cause de la rareté de cette affection, et à cause des images radiologiques souvent superposables à celles d'une infection bacillaire ou d'une lésion néoplasique. L'impossibilité de faire la preuve bactériologique ou histologique de l'une ou l'autre de ces deux affections devrait faire penser à la blastomycose. Celle-ci sera alors soupçonnée par une intradermoréaction positive à la blastomycine, et confirmée par des recherches positives de l'agent causal dans les expectorations.

L'intervention chirurgicale, suivie de l'examen histopathologique et de cultures, comme ce fut le cas pour nos deux patients, a été assez fréquemment rapportée comme moyen d'établir un diagnostic précis. La chirurgie faisait aussi partie intégrante de la thérapeutique de la blastomycose systémique.

L'efficacité de l'hydroxy-stilbamidine permettra, nous l'espérons, de considérer la blastomycose nord-américaine comme une maladie médicale et non chirurgicale.

#### CONCLUSIONS

Nous rapportons deux cas de blastomycose nord-américaine, forme systématique, traités par la 2-hydroxy-stilbamidine.

La 2-hydroxy-stilbamidine semble avoir provoqué un arrêt de la maladie chez le premier patient, qui présentait des lésions pulmonaires, osseuses et cutanées. Aucune dissémination de l'infection mycosique n'est survenue chez le second patient. La courte période d'observation ne permet pas de conclure à la guérison de ces malades.

La tolérance a été bonne chez un patient mais l'autre a présenté des réactions toxiques importantes. Celles-ci semblent être dues à l'intensité du traitement.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. ACREE, P. W., DECAMP, P. T., et OCHSNER, A., Pulmonary blastomycosis : a critical analysis of medical and surgical therapies with a report on six cases, *J. Thoracic Surg.*, **28** : 175, 1954.

2. COLBERT, J. W., STRAUSS, M. J., et GREEN, R. H., The treatment of cutaneous blastomycosis, *J. Invest. Dermat.*, **14** : 17, 1950.
3. COLKSKY, J., Treatment of systemic blastomycosis with 2-hydroxy-stilbamidine, *A.M.A. Arch. Int. Med.*, **93** : 796-801, (mai) 1954.
4. CUMMINS, C. R., BARISTON, B., et BAKER, L., Stilbamidine in treatment of disseminated blastomycosis, *A.M.A. Arch. Int. Med.*, **92** : 98-107, 1953.
5. CURTIS, A. C., et HARRELL, E. R., Use of two stilbene derivatives (diethyl and stilbamidine in the treatment of blastomycosis), *Arch. Dermat. & Syph.*, **66** : 676, 1952.
6. DORAY, M., GUY, R., DIONNE, P., BÉGIN, G., et LAMBERT, J., Un cas de blastomycose nord-américaine traité avec succès par la 2-hydroxy-stilbamidine, *Union méd. Canada*, **86** : 182-187, (fév.) 1957.
7. ELSON, W. C., The antibacterial and fungistatic properties of propamidine, *J. Infect. Dis.*, **76** : 193, (mai-juin) 1945.
8. FINK, J. C., VANDERPLOCQ, D. A., et MOUSSUND, M. P., Stilbamidine in treatment of a case of blastomycosis, *J.A.M.A.*, **152** : 1395-1397, (avril) 1953.
9. FORSEY, R. R., et JACKSON, R., Toxic psychosis following use of stilbamidin in blastomycosis, *Arch. Dermat. & Syph.*, **68** : 89-90, (juil.) 1953.
10. GAUMOND, E., Onze cas de blastomycose nord-américaine dans la région de Québec, *Laval méd.*, **18** : 1319-1344, 1953.
11. GIROUX, M., et DESSUREAULT, Blastomycose généralisée, *Laval méd.*, **20** : 1326-1331, (déc.) 1955.
12. LONDON, I. D., Hydroxy-stilbamidine treatment of north american blastomycosis, *South. Med. J.*, **49** : 1098-1103, (oct.) 1956.
13. PARISER, H., LEVY, E. D., et RAWSON, A. J., Treatment of blastomycosis with stilbamidin, *J.A.M.A.*, **152** : 120, (mai) 1953.
14. SHENBACH, E. B., MILLER, J. M., GINSBERG, M., et LONG, P. H., Systemic blastomycosis treated with stilbamidine (a preliminary report), *J.A.M.A.*, **46** : 1317, (4 août) 1951.

15. SNAPPER, I., et McVAY, L. V., Treatment of north american blastomycosis with 2-hydroxy-stilbamidine, *Am. J. Med.*, **15** : 603-623, (nov.) 1953.
  16. SUTLIFF, W. D., HYLE, W. J., et HOBSON, J. L., North American blastomycosis : clinical forms of the disease and treatment with stilbamidine and 2-hydroxy-stilbamidine, *Ann. Int. Med.*, **41** : 89-107, (juil.) 1954.
  17. WEINBERG, B. J., LAWRENCE, C. H., et BUCKHOLZ, A., Systemic blastomycosis treated with 2-hydroxy-stilbamidine, *A.M.A. Arch. Int. Med.*, **94** : 493, 1954.
-

## FORMATIONS KYSTIQUES LIBRES DANS LA CAVITÉ PÉRITONÉALE \*

par

François GAGNÉ, F.R.C.P. (C),

*chef du Service d'anatomie pathologique à l'hôpital de l'Enfant-Jésus  
et assistant  
au département d'anatomie pathologique de la Faculté de médecine*

---

La découverte dans la cavité péritonéale de formations kystiques dépourvues de toute attache viscérale ou pariétale est un fait peu courant. Cette lésion, asymptomatique et de pronostic essentiellement bénin, tire son intérêt surtout du problème histogénétique qu'elle pose. La littérature sur la question n'est pas abondante : Hinshaw (3) dans une revue récente n'a retrouvé dans les publications antérieures que six observations de cette maladie et dans seulement deux d'entre elles on avait retrouvé plus qu'un kyste. Il ajoute un troisième cas personnel de kystes multiples.

### OBSERVATION

Le 23 août 1956, une jeune femme de 19 ans était référée à un médecin<sup>1</sup> de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus en raison de douleurs abdominales

---

\* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Québec, le 16 avril 1957.

<sup>1</sup> Nous tenons à remercier le docteur Léonide Reid qui a traité cette malade et nous a aimablement permis d'utiliser son dossier.

préménstruelles et d'irrégularité du cycle. Elle décrivait aussi quelques épisodes de douleurs lombaires modérées. Cette patiente, mariée depuis huit mois aurait fait durant cette période, et au dire de son médecin, un avortement après deux mois de grossesse. On n'avait pas pratiqué de curettage à ce moment. Elle ne révèle pas de maladies familiales ou personnelles antérieures, ni aucune intervention chirurgicale.

A l'examen physique il s'agit d'une personne de petite taille, de constitution assez délicate mais on ne constate rien de nettement pathologique. La tension artérielle est de 92/60 mm de Hg à l'admission. Les urines, la formule sanguine, le temps de saignement et de coagulation sont normaux et l'épreuve d'élimination pour la syphilis est négative. L'examen gynécologique révèle un utérus petit, bien conformé avec un col de nullipare mais permet de palper un ovaire droit augmenté de volume, apparemment kystique.

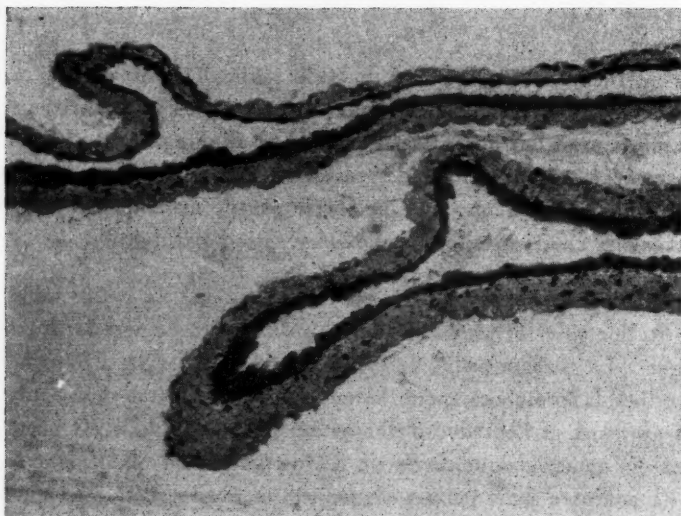
Le 25 août, on fait une dilatation du col, puis d'une laparotomie. On constate alors que l'ovaire droit est hypertrophié et contient un kyste d'environ trois cm de diamètre, superficiel, sessile, à paroi friable, qui se rupture à la manipulation. Cet ovaire est partiellement réséqué et l'appendice est enlevé. Cependant le gynécologue retrouve, disséminés dans la cavité péritonéale plusieurs kystes entièrement libres qu'il prélève très facilement et fait expédier au pathologiste. Aucune anomalie viscérale ne peut indiquer leur origine.

#### *Examen macroscopique :*

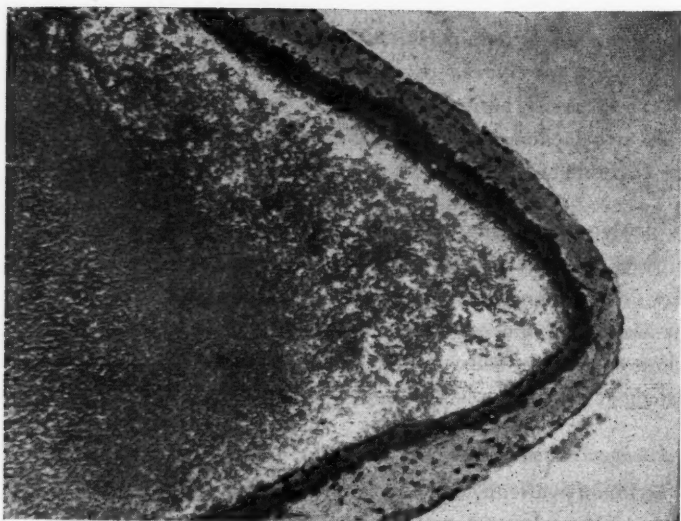
Nous recevons alors le fragment d'ovaire, l'appendice et six de ces kystes. Leur diamètre varie de 1,5 à 6 cm. Leurs parois sont parfaitement lisses, très minces et translucides, laissant voir un contenu fluide, incolore et limpide, sous tension modérée, permettant un certain degré d'étalement des plus gros kystes.

#### *Examen histologique :*

La lésion ovarienne correspond à un corps jaune kystique. L'appendice contient quelques polynucléaires, sans inflammation de la paroi elle-même. Quant aux kystes, ils sont faits d'abord d'une très fine membrane collagénique (figures 1, 2 et 3) dont les faisceaux sont assez épais, d'aspect



**Figure 1.** — Cette figure montre quelques segments collabés de la paroi d'un kyste. On y reconnaît la membrane fibreuse avasculaire et le revêtement interne par endroits très mince mais ailleurs fait de deux ou trois assises cellulaires. (Hémalun — phloxine — safran,  $\times 100$ .)



**Figure 2.** — Cette photo montre la même paroi mais le revêtement interne est plus nettement stratifié. On distingue le contenu grumeleux coagulé et une ébauche de membrane séreuse à l'extérieur. (Hémalun — phloxine — safran,  $\times 100$ .)



un peu hyalin ; entre eux, il y a un nombre très modéré de cellules allongées ou un peu étoilées, de type fibroblastique. Évidemment cette paroi est avasculaire et la nutrition cellulaire se fait très sûrement par simple imbibition par le liquide péritonéal. Du côté externe, il n'existe généralement pas de revêtement identifiable mais par endroits (figure 2) on constate un liséré cellulaire très aplati, d'aspect mésothélial. La membrane collagénique ne contient que de très rares fibrilles de réticuline : en quelques points cette réticuline est disposée un peu comme une membrane basale entre la paroi fibreuse et le revêtement interne des kystes.

Ce revêtement interne (figure 1 et 2) est par endroits fait d'une assise unique de cellules aplaties à protoplasme très peu abondant, d'aspect mésothélial ; en général cependant l'aspect est nettement épithélial et les cellules cuboïdes ou ovalaires sont disposées en quelques couches irrégulièrement stratifiées. Leur protoplasme est acidophile, très homogène, dépourvu de glycogène et leur noyau central montre une chromatine très fine et de deux à quatre nucléoles. Les éléments superficiels font un peu saillie dans la lumière et, souvent, à leur contact il y a une fine membrane granuleuse (figure 2) colorable par le PAS mais non par le mucicarmin. Le reste du contenu des kystes n'est pas colorable par ces méthodes. La limite profonde de cet épithélium est souvent assez floue et en certains points (figure 3) on a vaguement l'impression d'une continuité entre les cellules qui le constituent et celles du stroma fibreux sous-jacent. Nous n'avons pas retrouvé d'éléments ciliés. En de multiples points cependant et parfois sur des surfaces assez étendues, le revêtement devient assez typiquement malpighien et des ponts intercellulaires sont facilement identifiables (figure 4) ; il n'y a cependant jamais de couche granuleuse ni de couche cornée et on ne retrouve pas de pigment mélanique.

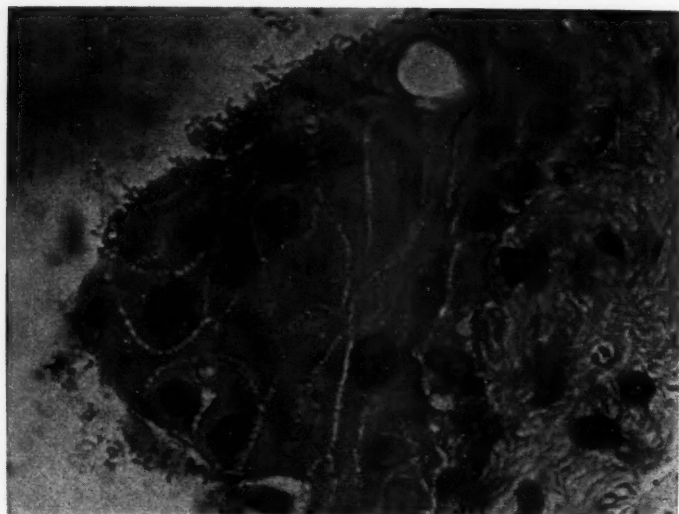
#### *Histogenèse :*

Cette présence d'épines intercellulaires rend évidemment ambigu le problème de l'origine des kystes.

On peut d'abord penser à une nature dysgénétique pouvant peut-être correspondre à une hétérotopie tissulaire. Cette hypothèse est aussi difficile à affirmer qu'à nier. Dans le même ordre d'idées, on pourrait croire à la libération dans le péritoine de kystes développés à partir de



**Figure 3.** — Cette image montre une zone pluriestratifiée avec un aspect assez nettement malpighien. Cependant la couche basale est floue et semble en continuité avec la paroi fibreuse. (Hémalun - phloxine - safran,  $\times 205$ .)



**Figure 4.** — Image plus grossie démontrant nettement la présence d'épines intercellulaires dans l'épithélium. (Hémalun - phloxine, - safran,  $\times 840$ .)

vestiges mésonephritiques ou mullériens de la sphère uro-génitale, mais ces vestiges sont assez bien étudiés et des formations malpighiennes, bien que théoriquement possibles n'y sont pas connues. Quant aux amas de Walthardt, les cellules y sont plus petites, un peu basophiles, dépourvues d'épines et les noyaux sont généralement encochés « en grains de café », aspect que nous n'avons pas retrouvé dans nos coupes.

L'aspect histologique des kystes nous a fait penser à une origine amniotique. L'amnios est une très fine membrane fibreuse, avasculaire, revêtue normalement par une assise unique d'épithélium cubique ou cylindrique, mais qui peut être le siège de métaplasie malpighienne (4 et 6). Ce phénomène est facilement compréhensible puisque cette membrane n'est que la continuation de l'épiderme du fœtus. Dans le cas qui nous intéresse on pourrait logiquement prétendre que des fragments d'amnios ou des petits kystes amniotiques auraient pu être ensemencés dans le péritoine par voie tubaire au cours de l'avortement rapporté, et y proliférer. Il faut tout de même admettre que, nulle part dans nos prélèvements, nous n'avons retrouvé l'épithélium cylindrique en partie vacuolaire qui revêt l'amnios dans les conditions normales. Cette hypothèse alléchante est de plus rendue très douteuse par l'analyse des autres cas rapportés. . Celui de Hinshaw (3) intéressait une femme de 23 ans non mariée. Dans celui de Plaut (5) il s'agissait encore d'une femme non mariée, âgée de 44 ans. Dans le cas de Goldzieher (2) c'était encore une femme d'âge moyen et d'état marital non mentionné, mais dans ce cas une partie des kystes étaient libres, d'autres rattachés au péritoine ou inclus en profondeur sous la séreuse. Enfin, les quatre observations de kyste unique libre dans le péritoine ont été rapportées par Tedeschi et Helpert (7) : dans deux cas il s'agissait bien de jeunes femmes, mais un autre intéressait une femme de 70 ans et le dernier fut retrouvé chez un homme de 71 ans. Ce n'est que dans ce dernier cas que l'hypothèse amniotique peut être absolument éliminée ; il faut de plus remarquer que les descriptions histologiques données par ces deux auteurs ne correspondent pas parfaitement à celle de notre cas et qu'il n'est par conséquent pas certain que tous les kystes mentionnés soient identiques et de même origine. D'ailleurs, en plus du présent cas, seul Plaut a décrit des ponts intercellulaires dans ses kystes.

Enfin, une dernière hypothèse, d'ailleurs soutenue par Plaut et Hinshaw, est celle d'une origine péritonéale. Elle semble à prime abord surprenante en raison de l'aspect nettement épithélial du revêtement de nos kystes. Cependant, on connaît bien la virtuosité avec laquelle les éléments mésothéliaux normalement très aplatis changent d'aspect au cours de différents processus pathologiques. Certains auteurs expliquent l'endométriase par une métaplasie du péritoine ou d'autres dérivés cœlomiques, sous influence hormonale. On connaît de plus les structures glanduliformes et les aspects fibroblastiques que peuvent présenter les tumeurs des séreuses. Dans les réactions inflammatoires et dans les épanchements chroniques, il est d'ailleurs commun de voir le mésothélium devenir cubique ou cylindrique. Crome (1) a même rapporté des images de métaplasie nettement malpighienne avec ponts intercellulaires dans des inflammations chroniques péritonéales.

Cette hypothèse péritonéale, peut-être la plus plausible, laisse persister bien des inconnus. Ces kystes sont-ils congénitaux ou acquis? Se développent-ils primitivement dans la cavité où sont-ils d'abord pédiculés puis libérés? Dans ce cas de libération, on pourrait s'attendre à retrouver quelques vestiges de vaisseaux dans les parois et on s'explique mal, dans notre cas par exemple, que six kystes, même les plus petits se soient détachés et qu'aucun ne retienne son pédicule.

#### RÉSUMÉ ET CONCLUSION

Nous avons rapporté l'observation d'une jeune femme chez qui, quelques mois après un avortement, on découvrit lors d'une laparotomie, six formations kystiques libres dans la cavité péritonéale. Après description macroscopique et histologique de ces lésions, nous avons discuté le problème de l'histogénèse : dans ce cas particulier, une origine amniotique ou péritonéale nous semble les hypothèses les plus vraisemblables.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. CROME, L., Squamous metaplasia of the peritoneum, *J. Path. Bact.*, **62** : 61-68, 1950.

2. GOLDZIEHER, M., Discussion du travail de Plaut, A., *Arch. Path.*, **5** : 756, 1928.
  3. HINSHAW, J. R., Unattached cysts in the peritoneal cavity, *Ann. Surg.*, **145** : 138-143, 1957.
  4. NEVAN, E., Gynecologic and obstetric pathology, p. 546 et 558, *W. B. Saunders.*, Philadelphie, 1952.
  5. PLAUT, A., Multiple peritoneal cysts and their histogenesis, *Arch. Path.*, **5** : 754-756, 1928.
  6. POTTER, E. L., Pathology of the fetus and the newborn, p. 42 et 43, *Year Book Pub.*, Chicago, 1952.
  7. TEDESCHI, C. G., et HELPERN, M. M., Free cysts in the peritoneal space, *Arch. Path.*, **56** : 386-391. 1953.
-

# PHYSIOLOGIE EXPÉRIMENTALE

---

## ÉTUDE SUR LE CONDITIONNEMENT DE L'ACTION DE LA CORTICOTROPHINE ET DE LA THYROTROPHINE \*

par

Paul-M. GAGNON

*assistant au département d'anatomie, université Laval*

---

### PREMIÈRE PARTIE

#### REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

##### I. DÉFINITION ET TERMINOLOGIE

Il y a déjà plusieurs années que l'on connaît d'une façon générale l'action des diverses hormones. Cependant, les observations des dix dernières années ont suggéré l'existence de facteurs additionnels qui peuvent modifier la qualité d'une action hormonale, conditionner son intensité ou, encore, lui imprimer une modalité nouvelle. Par exemple, Dugal a clairement démontré que l'administration de fortes doses de

---

\* Thèse présentée à l'École des gradués de l'université Laval pour l'obtention du grade de docteur ès sciences biologiques en mai 1956.

vitamine C augmente l'action corticotrophique de l'ACTH chez le rat hypophysectomisé (36). Là où Selye (117 et 118) parle de facteur de « conditionnement » à propos d'un phénomène de ce genre, Ingle (70 et 71) choisit le terme d'action permissive.

Les deux concepts, originaires appliqués à l'action des hormones corticales en particulier, sont devenus peu à peu des appellations plus générales. Nous n'avons nullement l'intention d'analyser ici le bien-fondé de l'emploi de l'un ou l'autre de ces deux termes, mais qu'il nous suffise d'annoncer que nous nous servirons de la terminologie de Selye, parce que nous avons cru qu'étant plus générale, elle conviendrait mieux aux cas particuliers que nous avons étudiés.

Ces facteurs de conditionnement des actions hormonales peuvent varier presque à l'infini et si l'on veut tenter une classification on pourra considérer, selon la nature du facteur en cause :

1° *Des facteurs déterminés :*

- a) Facteur hormonal, par exemple, l'augmentation de l'action calorigène de l'adrénaline par la thyroxine (142) ;
- b) Facteur non hormonal, par exemple, l'exagération de l'action néphrosclérosante de la désoxycorticostérone acétylée (DCA) par l'administration excessive de chlorure de sodium (125).

2° *Des facteurs indéterminés :*

C'est le cas d'une action hormonale conditionnée par une série de facteurs mixtes et complexes, par exemple, l'action du choc traumatique sur la glycémie chez le rat. On sait que le choc traumatique provoque de l'hyperglycémie chez l'animal intact mais de l'hypoglycémie chez le sujet surrénalectomisé. Cependant, si on administre au rat surrénalectomisé des doses de maintien d'hormones corticales, incapables *per se* d'entraîner de l'hyperglycémie, l'animal réagira de nouveau au choc traumatique par une élévation du sucre sanguin (120).

Dans les deux premiers exemples cités, la thyroxine et le chlorure de sodium nous révèlent un chaînon bien précis dans le conditionnement des actions hormonales en cause, tandis qu'on ignore le mode d'action du choc traumatique.

## II. ORIGINE DE LA THÉORIE DU CONDITIONNEMENT HORMONAL

Selon Ingle, Walter B. Cannon aurait été l'un des premiers physiologistes à entrevoir l'existence du conditionnement des actions hormonales. « Quand », disait Cannon, « une réponse biologique disparaît après l'ablation d'un organe, il est imprudent de conclure que la fonction disparue soit une fonction de cet organe » (18).

En 1936, Selye et Collip (119) reconnurent le rôle de support de certaines hormones à l'égard d'actions hormonales bien déterminées. En effet, ils montrèrent que l'hypertrophie du cortex surrénal consécutive à l'administration de grandes quantités d'œstrone nécessitait pour sa production la présence de l'hypophyse. Fait assez curieux, le phénomène, supprimé par l'hypophysectomie, ne réapparaît pas chez l'animal hypophysoprivé soumis à une thérapie de remplacement hypophysaire ; ce qui peut signifier que l'action de l'œstrone sur le cortex surrénalien est conditionnée par un facteur hypophysaire, absent dans l'extrait pituitaire utilisé, ou encore par un facteur extrahypophysaire, par exemple, hypothalamique, qui exige pour se manifester l'intégrité anatomique de l'hypophyse.

Ce n'est qu'une dizaine d'années après cette publication, cependant, que Selye devait intégrer cette notion du conditionnement hormonal dans ses études sur la fonction surrénalienne et le *stress*, car encore en 1946 il soutenait l'hypothèse que plusieurs effets métaboliques et morphologiques du *stress* étaient causés par une surproduction de corticoides surrénaliens, ne faisant qu'effleurer le sujet des facteurs de conditionnement (112).

Les premières publications de Ingle en la matière remontent à 1943, alors qu'il étudiait les relations entre le cortex surrénalien et l'effet diabétogène du diéthylstilbœstrol chez le rat (67). Il constate que le diéthylstilbœstrol cause une exacerbation de la glucosurie chez l'animal partiellement dépancréaté mais reste sans effet chez le rat partiellement dépancréaté et bisurrénalectomisé. Il rattache donc l'effet diabétogène du diéthylstilbœstrol à la stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien. Il s'aperçoit cependant que le mécanisme d'action est plus subtil, lorsqu'il note qu'un rat partiellement dépancréaté et bisurrénalectomisé, soumis



à un traitement d'extrait cortical insuffisant en soi à produire le diabète, présente de la glycosurie si on lui administre du diéthylstilbœstrol. L'action diabétogène du diéthylstilbœstrol n'est donc pas médiée par une hausse de l'activité sécrétoire du cortex surrénalien mais plutôt conditionnée ou supportée par la présence d'un minimum d'hormones corticales (68, 69 et 70).

Les travaux de Selye et de Ingle, inspirés par les vues perspicaces de Cannon, ont donc servi de base expérimentale à l'édification d'un nouveau chapitre de l'endocrinologie : le conditionnement des actions hormonales.

En outre, c'est à G. W. Thorn que revient le mérite d'avoir montré que chez l'homme, les surrénales ne produisent un réel excès de glucocorticoïdes qu'en cas d'un *stress* intense, et qu'un agent *stressant* mineur peut provoquer des manifestations d'une hyperproduction de glucocorticoïdes, sans hausse véritable dans la production de ces hormones (143).

### III. REVUE DES FAITS CONNUS

Si l'on passe en revue le problème du conditionnement des actions hormonales on constate que les hormones hypophysaires et surrénaliennes ont fait l'objet de nombreuses recherches dans ce domaine. L'étude du phénomène de conditionnement au niveau des autres glandes endocrines est à peine amorcée.

#### A. Conditionnement des hormones hypophysaires

##### 1° EXTRAIT TOTAL DE L'ANTÉHYPOPHYSE, PROTÉINES ET LAP :

L'exposition prolongée à un *stress* ou l'administration d'un lyophilisat de l'hypophyse antérieure (LAP) peut produire, chez le rat, des lésions cardio-vasculaires comme la périartérite noueuse ou des lésions rénales comme la néphrosclérose accompagnée d'hypertension (111, 117 et 126). L'apparition de ces troubles, cependant, est nettement facilitée par une diète synthétique contenant 30 pour cent de protéines ou prévenue par un régime comprenant 15 pour cent de protéines (10, 28, 59 et 61). Autrement dit, la teneur en protéines du régime peut conditionner

l'action nocive du LAP sur le système cardio-vasculaire ou le parenchyme rénal. Il est à noter que l'action bienfaisante du régime de faible teneur en protéines peut être due, selon Berman *et al.*, aux glucides qu'on introduit dans la diète pour remplacer les protéines retranchées (10).

## 2° CORTICOTROPHINE (ACTH) :

### a) Protéines et ACTH :

Un régime riche en protéines peut également conditionner certains effets de l'ACTH : le vidage de l'acide ascorbique surrénalien consécutif à l'exposition au froid, ou l'hypertrophie compensatrice secondaire à la surrénalectomie unilatérale sont exagérés chez le rat nourri à un régime hyperprotéinique (89).

La réponse de la surrénale à l'ACTH, ou au LAP, n'est pas cependant modifiée par la teneur du régime en protéines, si l'animal est hypophysectomisé (61 et 89). La présence de l'hypophyse est donc nécessaire pour que le régime utilisé exerce son rôle de conditionnement. Et c'est pourquoi Skelton (128) et Selye (113a) situent l'action du facteur en cause à l'hypophyse.

### b) Glucose et ACTH :

En 1945, Abelin observe une chute de 25 pour cent dans la concentration du cholestérol surrénalien entre la septième et la huitième heure après administration orale de glucose (1 g/100 g de poids corporel) chez le rat (1). Steeples et Jensen ont confirmé le phénomène par la suite mais en faisant remarquer que la réaction immédiate, c'est-à-dire 30 minutes après l'ingestion du glucose, consiste en une hausse appréciable de la concentration du cholestérol surrénalien. D'autre part, l'hypoglycémie consécutive à une injection d'insuline agit en sens inverse. On a alors conclu que l'administration de glucose inhibait l'action de l'ACTH sur le cortex surrénal et que l'hypoglycémie la stimulait (132).

En 1950, le sujet est de nouveau étudié par Constantinides, Fortier et Skelton, chez le rat hypophysectomisé traité à l'ACTH à dose fixe. De cette façon, ces auteurs éliminent plusieurs facteurs endocriniens et métaboliques et peuvent observer l'effet quasi isolé du glucose sur l'axe hypophyso-surrénalien. Ils obtiennent ainsi, après administration de glucose, une amplification du vidage du cholestérol surrénalien, de la

thymolyse et de la déposition du glycogène hépatique provoqués par une injection d'ACTH (19 et 20). En même temps, Abelin et Pfister constatent que, chez l'homme, l'excrétion des 17-cétostéroïdes urinaires est doublée en moins de six heures après ingestion de 50 grammes de glucose (2). Tous ces faits semblent indiquer que l'hyperglycémie alimentaire exerce une action stimulatrice sur l'axe hypophyso-surrénalien. Toutefois, selon Fortier *et al.* « ce phénomène semble tenir à l'augmentation des réserves hydrocarbonées ou à l'accumulation de métabolites intermédiaires plutôt qu'à l'hyperglycémie *per se*, l'hyperglycémie adrénalinique ou l'hypoglycémie secondaire à l'insuline s'avérant sans effet sur la réponse de la surrénale à l'ACTH » (46, 47 et 48).

c) *Acide ascorbique et ACTH :*

Nous avons signalé plus haut le rôle conditionnant de l'acide ascorbique sur l'action corticotrophique de l'ACTH (36). Vu que notre expérimentation est un prolongement de ces études, nous traiterons du sujet dans la deuxième partie de ce travail au cours de la présentation et de la discussion des diverses expériences.

B. *Conditionnement des hormones surrénaliennes*

1° CORTICO-SURRÉNALE :

a) *Glucocorticoïdes et exposition au froid :*

Nous avons déjà mentionné l'action du choc traumatique sur l'effet hyperglycémiant d'un extrait cortical total (120). Les observations de Herlant offrent également un exemple bien typique d'un conditionnement des hormones corticales par l'exposition au stress. Cet auteur a démontré l'action stimulatrice de l'exposition au froid sur la thymolyse, considérée comme un effet spécifique des glucocorticoïdes. En effet, une seule injection de  $0,2 \text{ cm}^3$  d'extrait cortical total exerce une action pycnotique négligeable au thymus chez le rat bilatéralement surrénalectomisé. Mais si l'animal ainsi traité et préparé est exposé au froid durant six heures, il présente des images de pycnose généralisée au thymus. L'intensité du phénomène correspond typiquement au degré d'involution thymique chez les rats témoins soumis au même stress. La thymolyse,

dans ce cas, découlerait d'une sensibilisation du thymus aux glucocorticoïdes par le froid plutôt que d'une hypersécrétion des hormones corticales (62 et 63). Le mécanisme de ce conditionnement est inconnu.

*b) Glucocorticoïdes et catabolisme protéique :*

On sait depuis assez longtemps que le choc traumatique peut s'accompagner d'une exagération du catabolisme protéique (22, 37, 58, 64 et 148). Ce signe a été considéré comme un élément caractéristique de la « maladie postopératoire » (79 et 81). Et comme l'administration d'extrait cortical total ou de 11-oxystéroïdes peut entraîner des pertes considérables d'azote on admet généralement que le *stress* agit sur le catabolisme protéique par hyperactivation du cortex surrénalien.

Ingle a étudié, chez le rat surrénalectomisé, l'excrétion urinaire d'azote consécutive aux fractures des membres (75). Il observe d'abord que la fracture du tibia et de l'articulation du genou ne provoque pas de hausse significative de l'azote urinaire chez l'animal surrénalectomisé, tandis que l'animal normal soumis au même *stress* subit des pertes considérables d'azote. Si, cependant, le rat surrénalectomisé est traité avec une quantité d'hormones corticales, inefficaces seules à influencer le catabolisme protéique, le fait d'infliger des fractures à l'animal déclenche de nouveau l'élévation des pertes azotées.

On est en mesure de conclure d'une telle expérience que le catabolisme protéique, caractéristique de la réaction au *stress*, peut se produire sans hypersécrétion d'hormones corticales et que le *stress* lui-même peut conditionner l'action catabolisante des glucocorticoïdes. Cette réponse du métabolisme protéique aux hormones corticales peut être inhibée par l'administration de glucose ou d'acides aminés, chez le rat bilatéralement surrénalectomisé et néphrectomisé (40, 41 et 84).

*c) Minéralocorticoïdes et chlorure de sodium :*

La DCA, minéralocorticoïde type (11-désoxy-17-oxystéroïde), administrée en surdosage, produit, chez le poussin ou chez le rat de la néphrosclérose accompagnée d'hypertrophie et de dilatation cardiaques, d'œdème tissulaire, d'ascite et d'épanchement péricardique (110 et 121). Cet effet de la DCA peut être grandement exagéré, tel que signalé précédemment, par l'excès de chlorure de sodium dans la diète (117 et 124).

Inversement, Selye observe encore que des doses anodines de chlorure de sodium deviennent nocives sous l'effet de l'administration de DCA (117). C'est un type de conditionnement où il est difficile de discerner le facteur conditionnant et l'action conditionnée qui semblent agir en synergie.

Il est intéressant de noter que l'action néphrosclérosante et hypertensive de la DCA peut être freinée par la testostérone (124) ou le chlorure d'ammonium (122).

*d) Minéralocorticoïdes et STH :*

Les lésions rénales et cardio-vasculaires causées par la DCA chez l'animal sensibilisé par le chlorure de sodium ou la néphrectomie unilatérale peuvent être reproduites chez le rat par l'administration d'hormone de croissance (STH).

En outre, la STH aggrave le syndrome d'intoxication à la DCA (114 et 115). Les observations de Selye n'ont pu être confirmées par Freedman *et al.* (50), mais il semble que cet échec soit dû au fait que les animaux d'expérience n'avaient pas été préalablement sensibilisés à l'action de la DCA et de la STH par la néphrectomie unilatérale ou l'ingestion excessive de chlorure de sodium (123).

**2° MÉDULLO-SURRÉNALE : CONDITIONNEMENT DE L'ACTION DE L'ADRÉNALINE :**

On sait depuis longtemps que l'adrénaline peut augmenter les échanges des homéothermes (78). Cet effet a été appelé par Boothby et Sandiford (13) « action calorigène ». Les travaux de Thibault (142) ont montré plus récemment que 14 pour cent de la puissance thermorégulatrice totale relèvent de la thyroïde et 40 pour cent de la surrénale, de la médullaire surtout, le cortex jouant un rôle indirect et négligeable.

La thyroxine, en plus d'une action directe sur le métabolisme basal, peut intervenir indirectement dans la thermogénèse réflexe de réchauffement, en sensibilisant les systèmes enzymatiques d'oxydations à l'action calorigène de l'adrénaline. Le conditionnement par la thyroxine, toujours selon Thibault, est indépendant de l'effet propre de la thyroxine sur les oxydations. En outre il existe une relation quantitative entre

l'action de l'adrénaline sur les échanges et la concentration en thyroxine active dans les tissus. C'est là un cas typique d'une action hormonale conditionnée par une autre hormone.

### *C. Conditionnement des œstrogènes*

En plus de l'action de conditionnement des hormones corticales sur le pouvoir diabétogène du diéthylstilbœstrol (67 et 68), Ingle a étudié l'action de la même hormone sur la pousse du poil chez le rat mâle (72). Plusieurs auteurs ont pu montrer que l'excès d'œstrogènes exogènes ou endogènes supprime ou retarde la pousse des poils chez le rat (39, 45, 66, 152 et 153) et chez le chien (52, 47, 91 et 92).

On peut observer le même phénomène chez le rat après administration parentérale d'ACTH (5), d'hormones corticales (99), et après application locale de corticoïdes (6 et 149). Il est également bien établi que les œstrogènes peuvent stimuler le cortex surrénalien par l'intermédiaire de l'antéhypophyse (138). Par ailleurs Butcher (16 et 17) et Ralli (98) ont constaté une accélération de la pousse des poils chez les animaux surrénalectomisés.

Il était donc logique pour Ingle de supposer que les œstrogènes exerçaient leur action sur le pelage par stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien. Il a constaté que la surrénalectomie empêchait les animaux de réagir aux œstrogènes, confirmant ainsi Baker et Whitaker (7), mais qu'une quantité minimum d'hormones corticales suffisait pour redonner aux œstrogènes leur pouvoir inhibiteur sur la croissance pileuse.

Les corticoïdes ne jouent donc qu'un rôle de soutien ou de conditionnement sur cette action particulière des œstrogènes, l'hyperactivation des surrénales n'étant pas nécessaire à la manifestation du phénomène.

Le conditionnement des actions hormonales des autres glandes n'a pas été étudié de façon systématique en tant que tel. C'est pourquoi nous avons limité cette revue bibliographique aux cas les plus typiques pour la seule fin d'illustrer le plus clairement possible la signification et la portée des phénomènes de conditionnement hormonal.

## DEUXIÈME PARTIE

## TRAVAIL EXPÉRIMENTAL

## INTRODUCTION

*A. Notre but*

Nos expériences sur le conditionnement hormonal se rapportent à deux trophines hypophysaires : la corticotrophine (ACTH) et la thyrotrophine (TTH). L'administration d'acide ascorbique et l'exposition au froid ont servi de facteurs de conditionnement et leurs effets sur la réponse des surrénales et de la thyroïde à leur trophine respective ont été étudiés isolément ou de façon combinée. Ce faisant, nous avons voulu déterminer, premièrement, si la réponse surrénalienne ou thyroïdienne à un stimulus comme le froid dépendait uniquement d'une libération plus élevée des trophines hypophysaires et, deuxièmement, si l'acide ascorbique pouvait modifier l'intensité ou la qualité de ces réactions.

*B. Méthodes statistiques*

Au cours de toutes nos expériences, nous avons employé la même méthode pour déterminer la valeur statistique des résultats.

Nous avons basé nos statistiques sur le test de probabilité ( $p$ ), établi d'après la valeur de  $t$  et les tables de probabilité en fonction du nombre de mesures (86).

Le calcul du  $\sigma$  pour la détermination de la valeur de  $t$  a été effectué d'après la formule abrégée de Student-Fisher (4).

*C. Provenance des substances médicamenteuses employées*

Corticotrophine :	ACTH (Connaught).
Thyrotrophine :	ACTYRON (Nordic).
Vitamine C :	REDOXON Roche (Hoffmann-La Roche).



## I. EXPÉRIENCES SUR LE CONDITIONNEMENT DE L'ACTH

### A. ACTH et exposition au froid

(expérience n° 1)

On admet généralement qu'au cours de l'exposition au froid les surrénales augmentent de volume (90 et 97) et que cette manifestation d'hyperactivité est sous la dépendance de l'hypophyse antérieure, plus précisément de l'ACTH. L'augmentation de volume des surrénales fait partie de la phase de contrechoc de la réaction d'alarme décrite par Selye (113b). Nous nous sommes donc servi surtout de ce signe d'activité surrénalienne pour étudier l'influence de l'exposition au froid chez l'animal hypophysectomisé traité à l'ACTH.

Notre but était de voir si l'exposition au froid pouvait sensibiliser les surrénales à l'action trophique de l'ACTH, administrée à dose fixe.

#### *Protocole :*

L'expérience a été faite sur 178 rats albinos mâles de souche Wistar d'un poids variant de 110 à 140 grammes. La firme qui nous fournissait les animaux se chargeait de l'hypophysectomie et nous étions toujours mis au courant de la date et de l'heure précises de l'intervention. Ce système a été employé chaque fois que nous avons eu besoin de rats hypophysectomisés au cours des diverses expériences.

Afin d'obtenir un taux de survivance convenable nous avons alimenté les animaux *ad libitum* avec une diète spéciale préconisée par Shaw et Greep (127).

Huit jours après l'hypophysectomie, nous avons pratiqué une surrénalectomie gauche selon la méthode décrite par Ingle et Griffith (73). La surrénale gauche a alors été isolée du tissu conjonctivo-adipeux attenant, et pesée à l'état frais sur une balance à torsion. Immédiatement après l'intervention, tous les rats reçurent deux unités d'ACTH en injection intrapéritonéale, et cette quantité fut administrée quotidiennement jusqu'à la fin de l'expérience. Tous les animaux ainsi préparés et traités ont été gardés durant 48 heures à une température constante de 22°C., afin de leur accorder le délai nécessaire pour sur-



TABLEAU I

*Effet de l'exposition au froid sur l'action corticotrophique de l'ACTH exogène (2 unités par jour) chez le rat hypophysectomisé*

TEMPÉRATURE	NOMBRE D'ANIMAUX	SURRÉNALE GAUCHE — POIDS FRAIS EN MG	SURRÉNALE DROITE — POIDS FRAIS EN MG	RÉGÉNÉRATION EN MG	THYMUS POIDS FRAIS EN MG.
14°C.	94	$7,85 \pm 0,14^*$	$8,96 \pm 0,16$	$1,11 \pm 0,13$	$219,0 \pm 6,54$
22°C.	84	$7,87 \pm 0,15$	$8,15 \pm 0,15$	$0,28 \pm 0,13$	$243,7 \pm 7,49$

\* Écart type.

$p < 0,02$

$p < 0,001$

$p < 0,001$

$p > 0,10$

monter le choc chirurgical et anesthésique. Après cette période de récupération, un groupe de 94 animaux fut exposé à une température de  $14^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C.}$ , les 84 autres étant gardés à  $22^{\circ}\text{C.}$  durant toute la durée de l'expérience. Ainsi toute modification dans le taux de régénération de la surrénale droite ne pouvait être attribuée à la dose d'ACTH administrée, puisqu'elle était la même pour tous les animaux, mais bien à un effet de la température d'environnement.

Tous les rats furent sacrifiés huit jours après la surrénalectomie gauche et le début du traitement à l'ACTH, ce qui veut dire que l'exposition au froid ( $14^{\circ}\text{C.}$ ) du groupe expérimental a duré six jours. Nous avons donc, à l'autopsie, prélevé la surrénale droite et nous avons enregistré son poids selon le procédé employé pour la surrénale gauche. Nous avons alors comparé le poids des deux surrénales de chaque animal afin de noter le degré de régénération de la surrénale droite par rapport à la surrénale gauche pesée huit jours auparavant.

Nous avons de plus, par la pesée à l'état frais du thymus, mesuré le degré d'involution thymique, signe habituel d'hyperactivité de la cortico-surrénale, du moins des glucocorticoïdes.

#### *Résultats :*

Les résultats qui sont exposés dans le tableau 1, montrent d'abord que seul le groupe exposé au froid montre une augmentation significative du volume de la surrénale droite par rapport à la surrénale gauche. Chez les rats gardés à température normale on ne constate qu'une augmentation très minime et non significative.

D'autre part, si l'on compare le degré de régénération surrénalienne des deux groupes, on trouve une différence significative à l'avantage des animaux exposés au froid.

La différence entre les poids du thymus des deux groupes est également significative, le groupe exposé au froid montrant des valeurs plus basses que le groupe gardé à la température normale.

#### *Discussion :*

Ces résultats donnent une autre démonstration du conditionnement des actions hormonales par le *stress*. En effet, les animaux, étant tous

hypophysectomisés et recevant tous la même quantité d'ACTH, on ne peut attribuer qu'à l'exposition au froid ou aux conditions systémiques créées par l'exposition au froid, les différences observées aux surrénales et au thymus.

Herlant (62 et 63) a déjà montré que le froid sensibilise le thymus à l'action involutive des glucocorticoïdes. Par la présente expérience nous démontrons que l'exposition au froid peut aussi sensibiliser les surrénales à l'action corticotrophique de l'ACTH et que les valeurs pondérales du thymus reflètent l'augmentation de l'activité surrénalienne.

Il reste cependant une autre possibilité, c'est que le *stress* mette en branle des mécanismes qui assureraient une meilleure conservation de l'ACTH administrée et, partant, un accroissement de la réponse surrénalienne. Sydnor et Sayers (136) ont publié en 1954 une étude gigantesque sur le mécanisme de régulation de la fonction corticotrophique, et ont eu le grand mérite de développer une méthode d'extraction de l'ACTH du sang et de l'hypophyse. La mesure quantitative peut ensuite se faire biologiquement par la méthode courante de l'étalonnage de l'ACTH d'après l'intensité du vidage de l'acide ascorbique surrénalien chez le rat hypophysectomisé (107). Avec ce procédé Sydnor et Sayers ont pu évaluer la quantité d'ACTH dans l'hypophyse et dans le sang, chez le rat intact et surrénalectomisé, soumis ou non à un *stress*.

Si l'on examine les résultats des auteurs précités on constate aisément que chez le rat intact la teneur en ACTH de l'hypophyse demeure sensiblement constante même sous l'influence du *stress*. Dans le sang, toujours chez l'animal intact, l'ACTH s'élève d'abord en cas de *stress* pour revenir ensuite à la normale si le *stress* n'est pas trop sévère. Sydnor et Sayers expliquent la hausse de l'ACTH par une libération accrue de la trophine, libération qui dépendrait de la chute des corticoïdes sanguins ou tissulaires consécutive à l'exposition au *stress*.

S'il en est ainsi pourquoi ne note-t-on pas une baisse de l'ACTH à l'hypophyse correspondant à la quantité libérée dans le sang? Il faudrait penser que le taux de synthèse de l'ACTH à l'hypophyse se réajuste sans cesse en fonction de l'ACTH libérée dans le sang pour qu'au cours d'un *stress*, la quantité totale d'ACTH demeure à peu près constante dans l'hypophyse.

On peut aussi concevoir que l'antéhypophyse libère dans le sang, en petites quantités et de façon uniforme l'ACTH nécessaire au maintien de la fonction surrénalienne chez le sujet intact et normal. Les besoins en ACTH, dans ce cas, sont limités et l'organisme dispose rapidement de l'hormone, comme en témoignent les observations de Sydnor et Sayers. Si l'animal est soumis à un *stress*, certains facteurs de conditionnement produits par le *stress* lui-même pourraient fort bien permettre la conservation ou l'activation de l'ACTH libérée à un rythme normal. On aurait alors comme résultat une plus grande quantité d'ACTH sanguine, sans observer de changement de la quantité totale de l'ACTH dans l'hypophyse. Un phénomène de ce genre serait compatible avec les résultats de Sayers et pourrait aussi expliquer l'observation que nous avons faite, à savoir que l'exposition à un *stress* peut augmenter la réponse des surrénales à une quantité fixe d'ACTH exogène. Autrement dit, nos animaux exposés au froid auraient conservé dans le sang une plus grande quantité de l'ACTH administrée que ne l'ont fait les rats non soumis au *stress*. Le conditionnement ou la conservation de l'ACTH pourraient être dans ce cas une mesure d'urgence pour satisfaire aux besoins immédiats en corticoïdes, l'hypophyse étant quitte à augmenter subséquemment sa production d'ACTH, si le mécanisme d'urgence devient insuffisant.

Chez le rat surrénalectomisé, les résultats de Sydnor et Sayers montrent que le taux d'ACTH s'élève dans le sang et dans l'hypophyse, ce qui peut s'interpréter comme le simple résultat d'une accumulation d'ACTH dans le sang et l'hypophyse à cause de la non utilisation par les surrénales qui ont été extirpées. Cependant, malgré cette absence des surrénales et par conséquent de corticoïdes, l'animal peut encore réagir au *stress*, deux semaines après la surrénalectomie, par une élévation de l'ACTH du sang, tout en conservant dans l'hypophyse une quantité d'ACTH à peu près égale ou légèrement abaissée. Encore ici, il semble bien qu'il existe un mécanisme extrasurrénalien, déclenché par le *stress* lui-même et qui permette soit une libération, soit une meilleure conservation de l'ACTH dans le sang.

La régulation de la fonction corticotrophique par la concentration sanguine et tissulaire des corticoïdes, telle que prônée par Sayers, n'est

donc pas exempte de faiblesses et n'explique pas non plus comment peut se prolonger l'hypercorticoïdisme qui conduit aux maladies de l'adaptation (113 et 116). Fortier (46) a d'ailleurs signalé d'autres points faibles de la théorie de Sayers dans une excellente revue du problème de la régulation de la fonction corticotrophique. Cet auteur a observé lui-même que « la décharge de l'acide ascorbique surrénalien consécutive à plusieurs variétés de *stress* intense (froid, histamine, traumatisme, stimulation sonore) n'était nullement altérée par le prétraitement à la cortisone quelles qu'en furent la dose et la voie d'administration, et résistait même à une saturation hormonale suffisante pour provoquer la narcose de l'animal ». Les corticoïdes ne semblent donc pas toujours capables d'inhiber la libération d'ACTH et même s'il a été démontré par Farrell et Laqueur qu'un traitement prolongé à la cortisone diminue la synthèse de l'ACTH chez le chien (42), on peut voir, d'après l'expérience de Fortier, que le *stress* peut encore malgré tout, conditionner ou conserver le peu d'ACTH qui reste à la disposition de l'organisme et permettre une réponse surrénalienne accrue. C'est une autre preuve que le *stress* peut provoquer une hyperactivité surrénalienne sans hyperproduction ou hypersécrétion d'ACTH et en dépit d'une haute concentration de corticoïdes dans le sang et les tissus. On a d'ailleurs montré par la méthode de Venning (146) que la teneur du sang en corticoïdes, loin de s'abaisser, augmente sous l'effet du *stress* (94 et 95).

Il restait cependant que l'effet de l'exposition au froid sur le poids de la surrénale et du thymus pouvait dépendre directement de l'exposition au froid elle-même sans que le phénomène ne fût rattachable à un conditionnement de l'ACTH par le froid. C'est ce qui nous a conduit à entreprendre l'expérience que nous allons maintenant décrire.

#### B. Exposition au froid sans ACTH

(expérience n° 2)

La réalisation de cette expérience était très simple puisqu'il s'agissait de conserver les conditions de l'expérience précédente, en ne supprimant que le traitement à l'ACTH.

TABLEAU II

*Effet de l'exposition au froid, sur le poids des surrénales et du thymus chez le rat hypophysectomisé non traité à l'ACTH*

TEMPÉRATURE	NOMBRE D'ANIMAUX	SURRÉNALE GAUCHE — POIDS FRAIS EN MG	SURRÉNALE DROITE — POIDS FRAIS EN MG	REGÉNÉRATION EN MG	THYMUS POIDS FRAIS EN MG
14°C.	51	8,51 ± 0,23*	6,26 ± 0,16	-2,25 ± 0,15	274,0 ± 8,41
22°C.	28	8,39 ± 0,34	6,01 ± 0,30	-2,38 ± 0,20	290,0 ± 12,9
		p < 0,001		p = 0,60	p > 0,30

\* Écart type.

*Résultats :*

Les valeurs rapportées au tableau II démontrent d'abord que les rats des deux groupes, tant au froid qu'à température normale, présentent de l'atrophie surrénalienne consécutive à l'hypophysectomie, phénomène connu et admis depuis longtemps et observé pour la première fois par P. E. Smith en 1927 (130). D'autre part l'exposition au froid seule, sans traitement à l'ACTH, reste sans effet sur le poids des surrénales et du thymus chez le rat hypophysectomisé, les différences observées n'étant pas significatives.

*Discussion :*

Les critères que nous avons employés (poids des surrénales et du thymus) pour évaluer l'activité surrénalienne, semblent indiquer que le froid ne peut conserver à la surrénale, ce qu'on pourrait appeler une fonction résiduelle ou indépendante de l'antéhypophyse. Nous tenions doublement à faire cette expérience : d'abord comme simple expérience de contrôle et ensuite à cause des résultats obtenus par Heni *et al.* (60). Ces auteurs rapportent en effet qu'ils ont observé des signes d'activité surrénalienne chez l'animal hypophysectomisé soumis à des brûlures répétées. Heni et ses collaborateurs se sont servi de mesures histochimiques comme critères d'appréciation de la fonction surrénalienne et leurs résultats montrent que cette « autoactivité » de la surrénale se limite à la zone sous-capsulaire. Notre échec à reproduire ce phénomène peut être dû au fait que nous avons employé un stimulus différent, l'exposition au froid, comme moyen de provoquer le *stress* ou encore que les réactions pondérales des surrénales et du thymus n'ont pas assez de labilité ou d'amplitude pour nous permettre de confirmer les observations de Heni.

L'accentuation de la réponse surrénalienne à l'ACTH par l'exposition au froid (expérience n° 1) ne peut donc pas se rattacher chez nos animaux à une activité résiduelle de la glande, puisque dans notre expérience ce phénomène n'est pas sensible aux méthodes que nous avons choisies.

*Conclusions générales des deux premières expériences :*

Nous pouvons donc affirmer, d'après les résultats que nous avons obtenus, que les surrénales chez le rat hypophysectomisé, répondent

davantage à l'ACTH exogène si on combine l'exposition au froid au traitement hormonal et que dans le cas présent cette exagération de la réponse surrénalienne découle réellement de la combinaison des deux facteurs (ACTH et froid) puisque l'exposition au froid seule s'avère sans effet sur le poids des surrénales et du thymus. Ce sont là les faits observés et résumés dans le tableau III et la figure 1.

TABLEAU III

*Comparaison de la régénération surrénalienne chez les différents groupes des deux premières expériences*

GRUPE	T°	TRAITEMENT A L'ACTH	RÉGÉNÉRATION SURRÉNALIENNE — EN MG	REGÉNÉ- RATION SURRÉNA- LIENNE — EN %	THYMUS — EN MG
I	22°C.	2 unités	0,28±0,13 *	+ 3,6	243,7± 7,49
II	14°C.	2 unités	1,11±0,13	+14,1	219,0± 6,54
III	22°C.	0 unité	-2,38±0,20	-28,4	290,0±12,90
IV	14°C.	0 unité	-2,25±0,15	-26,4	274,0± 8,41

\* Écart type.

Le mécanisme d'action de ce conditionnement, par l'exposition au froid, de la réponse surrénalienne à l'ACTH, demeure cependant sujet à plusieurs interprétations : l'augmentation de la réceptivité de la surrénale à l'ACTH, la conservation ou l'activation de l'ACTH par le *stress* lui-même sont les principales explications que nous avons soumises et discutées.

### C. ACTH et acide ascorbique

#### *Introduction :*

Comme nous l'avons déjà annoncé, nous avons étudié expérimentalement l'effet de l'acide ascorbique sur le conditionnement de l'ACTH. Ce sont surtout les travaux de Dugal et de ses collaborateurs (29) sur le



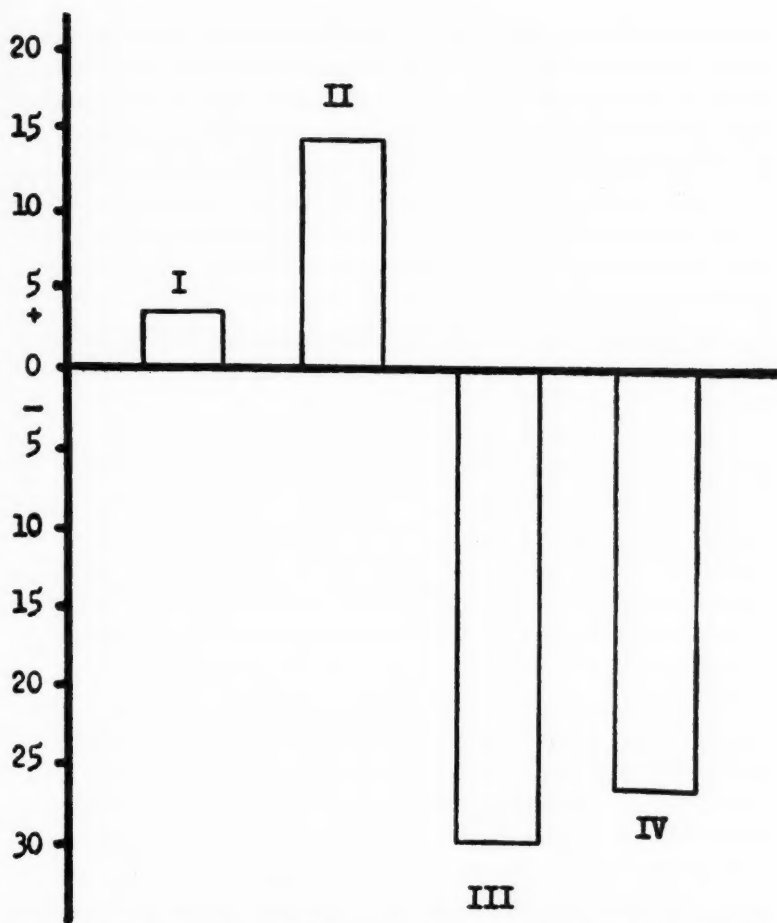


Figure 1. — Pourcentage de régénération surrénalienne chez les différents groupes des deux premières expériences. Les groupes I, II, III et IV correspondent à ceux du tableau III.

rôle et le mode d'action de la vitamine C dans la résistance au froid qui nous ont suggéré les expériences que nous relaterons sous le titre de : ACTH et acide ascorbique.

Les premières indications d'une relation fonctionnelle entre l'acide ascorbique et l'axe hypophyso-surrénalien remontent à 1928, alors que

Szent-Györgyi (137) isola, à partir de fruits citrins et de glandes surrénales, l'acide hexuronique, connu également sous le nom d'acide ascorbique ou cévitamique ou encore de vitamine C. Ce n'est qu'en 1932, cependant, qu'on reconnut les propriétés antiscorbutiques de l'acide ascorbique (134 et 147). On chercha d'abord à déterminer si les glandes surrénales étaient le site électif de synthèse de la vitamine C chez des espèces comme le rat et la souris. Plus tard, les recherches s'orientèrent plus directement vers le rôle fonctionnel de l'acide ascorbique dans la physiologie de la surrénale.

Giraud *et al.* (54 et 55), ainsi que Ratsimamanga (100) tentèrent de démontrer que l'acide ascorbique pouvait participer à la production des hormones corticales ou affecter leur utilisation.

D'après ces auteurs, la survie des cobayes soumis à un régime scorbutigène est augmentée par l'administration d'extrait cortical, et l'activité des extraits corticaux provenant d'animaux scorbutiques décroît avec la chute progressive de la teneur en acide ascorbique des surrénales. Schaffenburg *et al.* (108) ont pu montrer que la cortisone peut inhiber plusieurs manifestations du scorbut mais que la DCA les aggrave, confirmant et précisant ainsi les observations de Ratsimamanga (100).

Le problème des relations de l'acide ascorbique avec l'axe hypophyso-surrénalien prit une nouvelle ampleur à la suite des travaux de Sayers et Long, dont les résultats indiquèrent que l'hyperactivité surrénalienne s'accompagne d'une chute de la concentration de l'acide ascorbique des surrénales chez le rat et le cobaye (103 et 106). Un phénomène identique a été observé chez le singe par McKee *et al.* (88). Ce vidage de l'acide ascorbique surrénalien est médié par l'hypophyse puisque l'hypophysectomie (105 et 144) l'inhibe et que l'administration d'ACTH à l'animal hypophysectomisé fait réapparaître la réaction (19, 20, 47, 48, 106 et 129). C'est maintenant un fait reconnu et maintes fois confirmé que l'exposition aux agents *stressants* ou stimuli les plus variés entraîne la baisse de la concentration de l'acide ascorbique des surrénales (53, 56, 82, 83, 102 et 103) et qu'il s'agit là d'une réaction spécifique.

Le *stress* consécutif à l'exposition au froid n'échappe pas à cette règle et s'accompagne des signes d'activation hypophyso-surrénalienne (104).

En 1945, Dugal, Leblond et Thérien étudient l'effet des diètes riches en graisses ou en sucres sur la survie de rats exposés au froid, lorsqu'ils notèrent que certains symptômes de malnutrition (œdème du pénis, gonflement des pattes) observés chez les rats qui mouraient au froid, pouvaient se rencontrer parfois à la température de la chambre chez le cobaye en inanition ou en carence de vitamine C (33). Par la suite Dugal et Thérien ont rapporté que la concentration de l'acide ascorbique dans différents tissus augmente progressivement et peut atteindre un niveau élevé chez les rats qui s'acclimatent au froid (34). Les animaux qui ne parviennent pas à résister à l'exposition au froid montrent un taux très bas d'acide ascorbique tissulaire. C'est encore Dugal et ses collaborateurs qui ont été les premiers à démontrer que l'administration d'un supplément d'acide ascorbique même à un animal tel que le rat, qui est capable de faire la synthèse de la vitamine C, augmente de façon notable le pourcentage de survie au cours de l'exposition au froid (35 et 49). Cette action bienfaisante de la vitamine C sur les processus d'adaptation et de résistance au froid a été confirmée par Mayer (87), Desaulniers (23), Nigeon-Dubreuil *et al.* (93), Gaarenström *et al.* (51), Leblanc *et al.* (80) et Booker *et al.* (12).

L'étude expérimentale de l'influence de différentes doses d'acide ascorbique sur la résistance au froid des espèces qui ne synthétisent pas la vitamine C s'imposait d'elle-même. Dugal et Thérien (34) analysant la courbe de croissance de plus de mille cobayes, ont constaté que plus la température environnante est abaissée plus l'animal a besoin d'acide ascorbique pour freiner et surmonter le catabolisme produit par l'exposition au froid. Au cours de cette expérience les mêmes auteurs ont pu montrer que le cobaye exposé au froid accuse une plus grande rétention tissulaire d'acide ascorbique administré et qu'à l'instar du rat, l'animal moribond au froid présente des concentrations abaissées de vitamine C au niveau des tissus, surtout des surrénales. L'excrétion urinaire d'acide ascorbique diminue chez le cobaye exposé au froid, ce qui peut s'interpréter comme une cause ou une conséquence de la rétention de vitamine C dans les tissus (140).

Les travaux de Dugal et Fortier (29, 30, 31 et 32) sur un mammifère supérieur, le *Rhesus macacus*, ont démontré qu'une préexposition à un

froid modéré combinée à un apport quotidien de 325 milligrammes d'acide ascorbique favorise nettement l'acclimatation et la résistance au froid intense. Dans ces conditions, en effet, la chute de la température rectale est moins considérable et les troubles trophiques de la queue observés après des expositions à un froid intense sont pratiquement éliminés. L'administration de vitamine C (325 mg par jour) non combinée à la préexposition à un froid modéré reste salubre bien que moins efficace que le traitement mixte.

Même chez l'homme, LeBlanc *et al.* (80) ont montré que l'administration de fortes doses de vitamine C a une action bienfaisante au cours de l'exposition au froid : température plus élevée de la peau, diminution des troubles des extrémités, maintien du taux des éosinophiles plus élevé chez les sujets recevant de fortes doses d'acide ascorbique par rapport à ceux à qui on ne fournit qu'un minimum de vitamine.

S'il ne fait plus de doute que l'emploi de la vitamine C au cours de l'exposition au froid comporte beaucoup d'avantages, le mécanisme d'action n'a pas encore été complètement établi. Cependant les résultats obtenus par Dugal suggèrent que les effets de l'acide ascorbique peuvent se situer partiellement du moins, à l'axe hypophyso-surrénalien.

DesMarais et Dugal ont d'abord constaté la nécessité de la présence des surrénales pour la résistance au froid (25). Puis, Dugal et Thérien ont observé que l'administration de fortes doses d'acide ascorbique peut empêcher presque totalement l'hypertrophie surrénalienne consécutive à l'exposition au froid chez le rat et le cobaye (35), résultat qui a été confirmé par Eisenstein et Boniface (38) chez le rat, et par nous, chez le cobaye, comme on le verra plus loin dans la description de l'expérience n° 10.

Un phénomène identique se rencontre, d'après Bozovic, chez le rat exposé à la chaleur humide (14).

Même si l'acide ascorbique inhibe l'hypertrophie surrénalienne au cours de l'exposition au froid, la survie des animaux traités est meilleure que chez les témoins.

Devant ces faits, Dugal et ses collaborateurs entreprirent l'étude de l'effet de l'acide ascorbique sur l'activité de la surrénale et d'autres variables biologiques normalement affectées par le froid (141). Leurs

observations ont d'abord montré que la vitamine C accentue la chute de cholestérol surrénalien consécutive à l'exposition au froid chez le rat. En même temps d'autres caractéristiques de la réaction normale au froid comme l'involution thymique et splénique, l'hypotension des premières heures ou des premiers jours d'exposition au froid sont partiellement ou complètement inhibées par l'administration de vitamine C à fortes doses.

Reprenant le problème sous un autre aspect, Dugal et Thérien (36) ont montré que des doses d'ACTH, insuffisantes seules à maintenir le poids des surrénales chez le rat hypophysectomisé, deviennent efficaces si on administre de la vitamine C simultanément à l'ACTH. Cette observation sur la « potentiation » de l'ACTH par l'acide ascorbique fut corroborée par Des Marais et LeBlanc (26) par des études histochimiques *in vivo* (soudanophilie) et *in vitro* (réaction de Seligman après incubation de tranches de surrénales).

Cette notion de potentiation ou encore de conditionnement de l'ACTH par l'acide ascorbique chez le rat hypophysectomisé nous a suggéré toute une série d'expériences que nous allons maintenant décrire.

#### 1° ACIDE ASCORBIQUE ET HYPERTROPHIE COMPENSATRICE DES SURRÉNALES (expérience n° 3) :

Nous nous sommes d'abord demandé si ce conditionnement de l'action corticotrophique de l'ACTH par la vitamine C chez l'animal hypophysoprive pouvait s'observer chez le rat non hypophysectomisé. Autrement dit l'acide ascorbique peut-il aussi conditionner l'ACTH endogène? Pour vérifier cette hypothèse, nous avons choisi d'étudier chez le rat unisurrénalectomisé mais non hypophysectomisé, l'influence de la vitamine C sur le degré d'hypertrophie compensatrice de la surrénale restante. Ce phénomène de l'hypertrophie compensatrice surrénalienne après extirpation de l'une des deux glandes a été étudié par plusieurs auteurs (74, 85, 135, 138 et 150) et est universellement admis.

#### Protocole :

Nous avons utilisé 261 rats mâles de souche Wistar dont le poids corporel, au début de l'expérience, variait de 183 à 291 grammes (poids moyen : 224 g). Tous les animaux ont d'abord subi une surrénalectomie gauche sous anesthésie à l'éther. La glande a alors été pesée à l'état

TABLEAU IV  
Effet de l'acide ascorbique sur l'hypertrophie compensatrice surrénalienne.

GRUPE	NOMBRE D'ANI- MAUX	SURRÉNALE GAUCHE POIDS FRAIS EN MG	SURRÉNALE DROITE POIDS FRAIS EN MG	HYPERTROPHIE COMPEN- SATRICE	VALEURS DE P	THYMUS POIDS FRAIS EN MG.	P
I T	9	14,31 ± 0,64*	18,94 ± 0,98	4,63 ± 0,69			
I A	14	16,22 ± 0,48	22,48 ± 0,58	6,26 ± 0,41	p > 0,05		
I B	12	15,91 ± 0,52	20,88 ± 0,83	4,97 ± 0,52	p > 0,05		
II T	10	14,22 ± 0,65	19,38 ± 0,98	5,16 ± 0,62	p < 0,05		
II A	15	15,55 ± 0,66	22,97 ± 0,83	7,42 ± 0,73	p > 0,10		
II B	14	15,49 ± 0,70	22,26 ± 0,72	6,77 ± 0,73	p > 0,50		
III T	10	14,22 ± 0,43	20,22 ± 0,83	6,00 ± 0,58	p < 0,01		
III A	15	15,06 ± 0,41	23,85 ± 0,67	8,79 ± 0,63	p > 0,90		
III B	13	14,89 ± 0,55	20,88 ± 0,68	5,99 ± 0,45	p < 0,01		
IV T	10	14,22 ± 0,53	21,39 ± 1,00	7,17 ± 1,27	p < 0,05		
IV A	15	15,15 ± 0,59	25,65 ± 1,00	10,50 ± 0,67	p > 0,90		
IV B	14	15,18 ± 0,56	22,28 ± 0,89	7,10 ± 0,71	p < 0,01		
V T	14	15,94 ± 0,63	23,07 ± 1,02	7,13 ± 0,70	p < 0,01	334,1 ± 22,6	p < 0,02
V A	15	14,29 ± 0,64	24,63 ± 0,63	10,34 ± 0,90	p > 0,10	260,3 ± 18,8	p > 0,10
V B	8	16,69 ± 0,97	26,01 ± 1,36	9,32 ± 1,08	p > 0,30	295,6 ± 15,1	p > 0,10
VI T	34	14,26 ± 0,43	23,96 ± 0,71	9,70 ± 0,63	p > 0,10	342,0 ± 16,7	p < 0,001
VI A	19	13,95 ± 0,67	22,09 ± 0,93	8,14 ± 0,75	p > 0,40	256,5 ± 17,7	p > 0,10
VI B	20	13,81 ± 0,50	24,34 ± 0,89	10,53 ± 0,76	p < 0,05	292,5 ± 19,4	p > 0,05

\* Beas type.

frais sur une balance à torsion et conservée afin d'étudier le degré de soudanophilie sur des coupes à congélation colorées au Soudan noir B (8).

Nous avons divisé les animaux unisurrénalectomisés en six groupes comportant chacun trois sous-groupes. Dans les groupes, l'hypertrophie compensatrice de la surrénale droite par rapport à la surrénale gauche a été mesurée après une, deux, trois, quatre, cinq et six semaines de traitement, ce qui est indiqué dans les tableaux et les figures par les chiffres romains I, II, III, IV, V, VI. Chacun de ces six groupes comprend les trois sous-groupes A, B, T. Dans les sous-groupes A, les animaux ont été traités à l'ascorbate de sodium à raison de 150 milligrammes par jour administrés en deux doses de 0,5 cm<sup>3</sup>. Dans les sous-groupes B, les animaux ont reçu, sous forme de bicarbonate de soude, une quantité de sodium équivalente à celle administrée aux sous-groupes A.

Les sous-groupes T représentent les témoins absolus, c'est-à-dire, sans aucun traitement. Les traitements ont été commencés 24 heures après la surrénalectomie gauche, afin de laisser les animaux surmonter le choc opératoire.

Aux différents moments indiqués, les rats ont été sacrifiés à l'éther et la surrénale droite a été pesée à l'état frais et conservée pour évaluation de la soudanophilie. Ce dernier critère n'a été utilisé que pour les groupes I, II, III et IV.

Dans les groupes V et VI, nous avons abandonné le test de la soudanophilie, qui se montrait peu sensible dans les groupes précédents, et nous l'avons remplacé par la pesée du thymus, employée ordinairement pour évaluer l'activité des glucocorticoïdes à la périphérique.

#### Résultats et discussion :

a) *Hypertrophie compensatrice.* Les résultats exposés dans le tableau IV montrent d'abord qu'il n'y a en aucun temps de différence significative entre les témoins absolus et les animaux traités au bicarbonate, bien que ces derniers subissent une hypertrophie compensatrice surrénalienne légèrement supérieure de façon absolue. Par ailleurs, si l'on compare les animaux recevant de l'ascorbate aux témoins absolus, on note que l'hypertrophie compensatrice est significativement plus élevée dans les sous-groupes A (ascorbate), sauf dans les groupes I et VI. Par

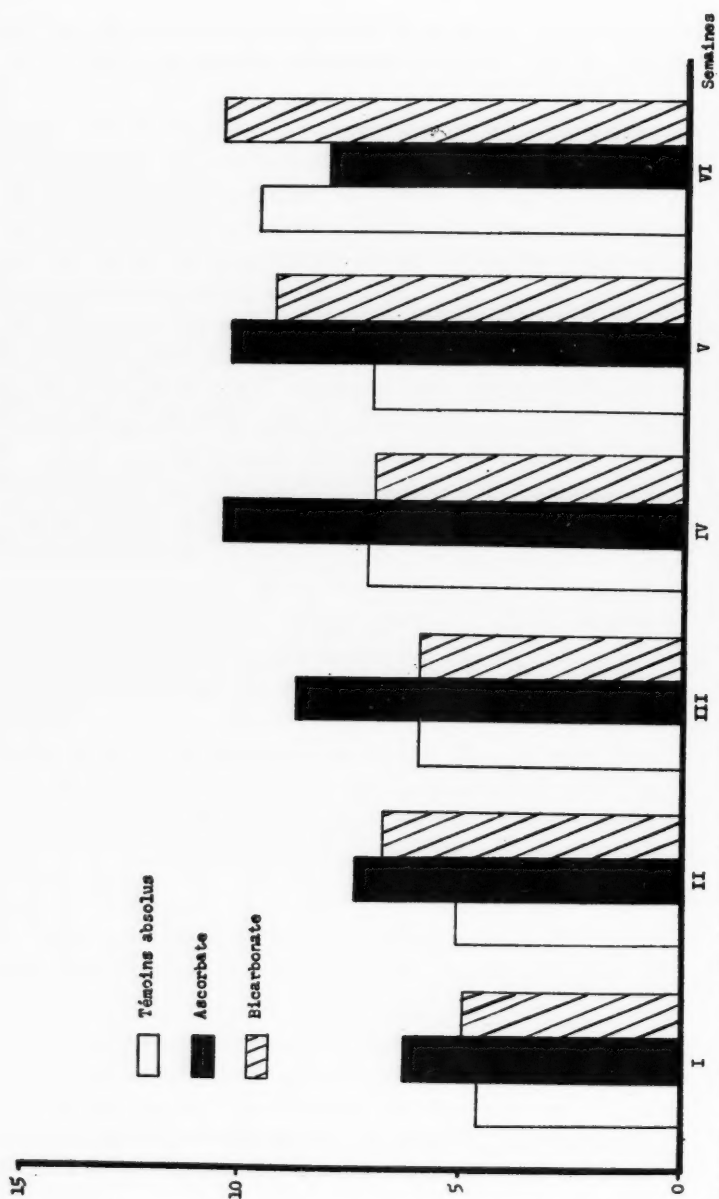


Figure 2. — Influence de l'acide ascorbique sur l'hypertrophie compensatrice surrénalienne exprimée en valeur absolue (mg).



rapport aux sous-groupes B (bicarbonate) les sous-groupes A montrent une hypertrophie compensatrice supérieure, statistiquement significative, après trois et quatre semaines de traitement. A la sixième semaine le sous-groupe B l'emporte sur le sous-groupe A. La figure 2 montre plus clairement que le traitement à l'ascorbate accélère l'hypertrophie

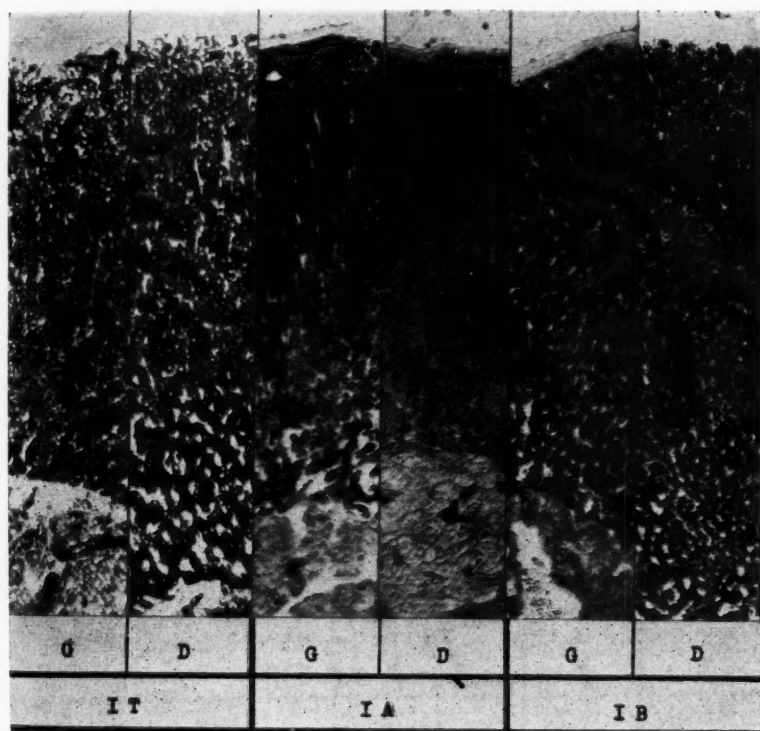


Figure 3. — Soudanophilie de la surrénale gauche (G) et de la surrénale droite (D) dans les groupes I T, I A et I B.

compensatrice surrénalienne, le point maximum s'observant à la quatrième semaine. Ce point maximum n'est atteint que vers la sixième semaine chez les animaux des sous-groupes T et B.

b) *Soudanophilie* (figures 3, 4, 5 et 6). Comme nous l'avons déjà mentionné, nous avons employé le degré de soudanophilie pour évaluer les

changements possibles de l'activité surrénalienne au cours de l'hypertrophie compensatrice. Dans chacun des groupes nous avons choisi des coupes histologiques représentatives du groupe, la surrénale gauche de l'animal choisi servant toujours de base de comparaison pour la surrénale droite du même animal. L'activité surrénalienne, ainsi mesurée, semble

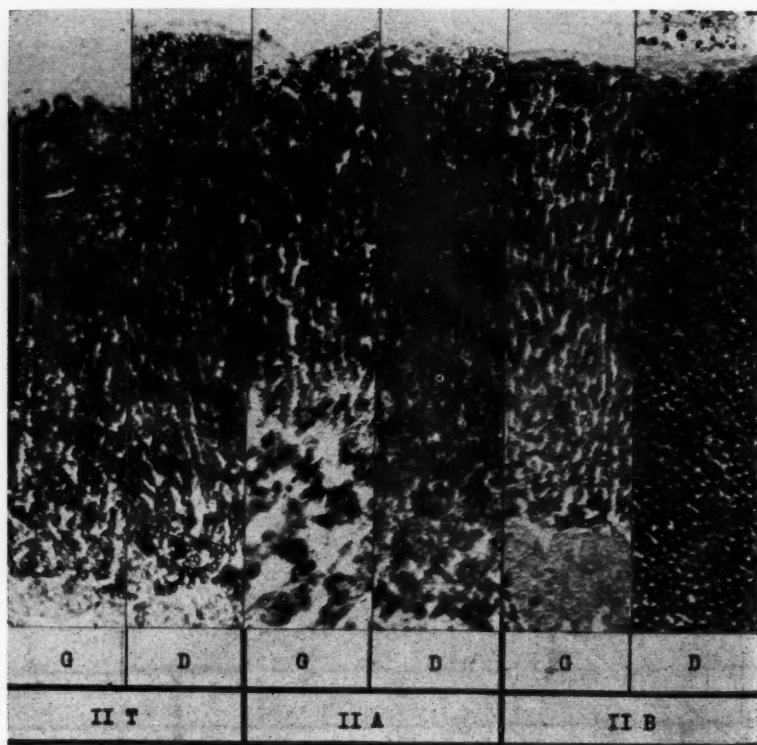


Figure 4. — Soudanophilie de la surrénale gauche (G) et de la surrénale droite (D) dans les groupes II T, II A et II B.

augmenter légèrement dans le groupe I A, c'est-à-dire, après une semaine de traitement à l'ascorbate. Dans tous les autres cas la soudanophilie de la surrénale droite est égale ou même légèrement supérieure à celle de la surrénale gauche. Cette méthode ne semblait donc pas très sensible

au changement d'activité surrénalienne dans des expériences de longue durée et c'est pourquoi, pour les groupes V et VI nous avons employé le poids du thymus comme critère d'évaluation.

c) *Poids du thymus.* On peut noter, comme l'indiquent les résultats du tableau IV, qu'après cinq semaines de traitement les animaux traités

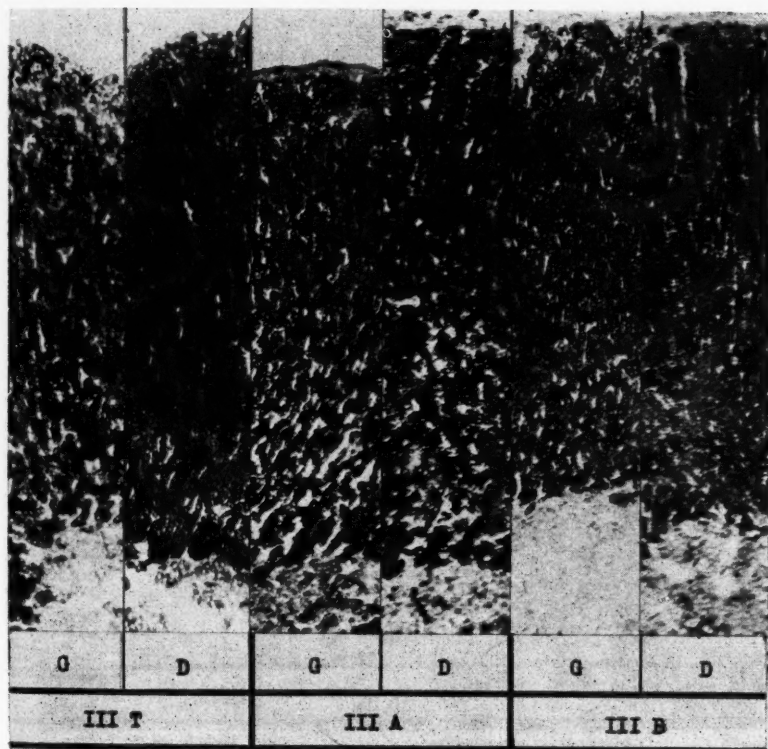


Figure 5. — Sudanophilie de la surrénale gauche (G) et de la surrénale droite (D) dans les groupes III T, III A et III B.

à l'ascorbate ont un thymus moins volumineux que les témoins absolus, et que cette différence est significative. Cette thymolyse, signe d'une plus grande activité des hormones corticales et des glucocorticoïdes en particulier, va de pair avec le degré d'hypertrophie compensatrice.

Dans le même groupe, les sous-groupes A et B ne diffèrent pas, tant du point de vue de la thymolyse que de l'hypertrophie compensatrice surrénalienne. A la sixième semaine cependant, les rats traités à l'ascorbate montrent encore une thymolyse significative par rapport aux témoins sans traitement, bien que l'hypertrophie compensatrice

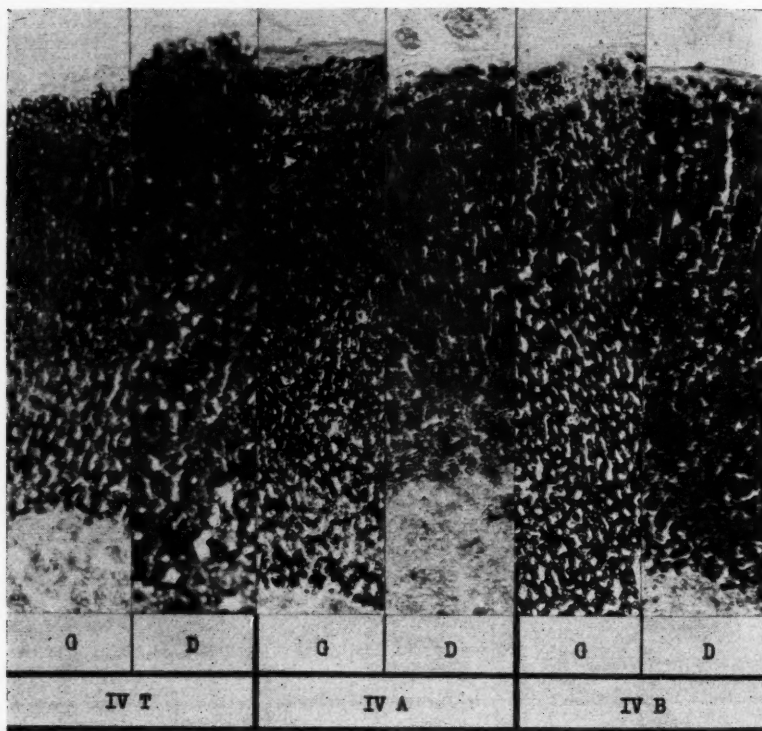


Figure 6. — Soudanophilie de la surrénale gauche (G) et de la surrénale droite (D) dans les groupes IV T, IV A et IV B.

soit à peu près la même dans ces deux sous-groupes. Ce résultat, croyons-nous, montre tout simplement que le sous-groupe A est passé par le point maximum d'hypertrophie compensatrice vers la quatrième ou cinquième semaine et que le poids du thymus reflète encore ce degré d'activité antérieur. Les valeurs du tableau IV montrent que les

animaux traités au bicarbonate ont atteint à la sixième semaine le degré d'hypertrophie compensatrice observé chez les rats traités à l'ascorbate durant quatre semaines. La thymolyse n'est pas différente de façon significative entre les sous-groupes VI A et VI B parce que, dans les deux cas, les animaux ont atteint à des moments différents le même degré d'hypertrophie compensatrice.

Le fait que les témoins sans traitement n'aient pas encore atteint le point maximum d'hypertrophie compensatrice six semaines après la surrénalectomie gauche peut s'expliquer en disant qu'ils ne subissent pas le *stress* de deux injections intrapéritonéales quotidiennes, ce qui peut causer une légère accélération de l'hypertrophie compensatrice chez les animaux traités au bicarbonate.

#### *Conclusions :*

Pris dans leur ensemble, les résultats de cette expérience indiquent que l'acide ascorbique peut conditionner l'action corticotrophique de l'ACTH endogène sécrétée après surrénalectomie unilatérale et que l'accélération de l'hypertrophie compensatrice surrénalienne se traduit par une augmentation de l'activité corticale, peu sensible au test de la soudanophilie mais plus facilement mise en évidence par la pesée du thymus.

#### 2° ACIDE ASCORBIQUE ET ACTH EXOGÈNE (expérience n° 4) :

Après avoir montré que, dans des conditions particulières, l'acide ascorbique peut conditionner l'ACTH endogène, nous avons repris les expériences de Dugal et Thérien (36) sur la potentiation ou le conditionnement de l'action corticotrophique de l'ACTH exogène par la vitamine C. Nous nous sommes attaché à étudier l'influence de la durée du traitement et de la dose d'ACTH administrée. Dugal et Thérien avaient employé une dose minimum d'ACTH (0,5 unité par jour). Dans notre expérience nous avons augmenté la quantité d'ACTH administrée afin de voir si une forte dose d'ACTH pouvait masquer l'effet de potentiation par la vitamine C.

#### *Protocole :*

Cent vingt et un rats hypophysectomisés de souche Wistar de poids corporel moyen de 133 g (117-154 g) ont servi à l'expérience et ont été

alimentés au régime de Shaw et Greep (127). Cinq à six jours après l'hypophysectomie, nous avons sacrifié une partie des animaux, pour évaluer le poids frais des surrénales ainsi que leur réaction au Soudan, ce qui nous donnait un point de comparaison pour les groupes expérimentaux. Le jour du sacrifice des témoins initiaux, nous avons réparti le reste des animaux en six grands groupes. L'un des groupes n'a reçu aucun traitement et nous a fourni les témoins à la fin de l'expérience. Les cinq autres groupes ont été constitués d'après la quantité d'ACTH administrée : 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 et 8,0 unités par jour. Chaque groupe traité à l'ACTH comporte à son tour deux sous-groupes (A et B) selon que les animaux reçoivent de l'ascorbate ou du bicarbonate de sodium (voir tableau V).

Nous avons commencé les traitements cinq ou six jours après l'hypophysectomie, c'est-à-dire, le jour du sacrifice des témoins initiaux. Toutes les substances, ACTH, ascorbate de sodium et bicarbonate de sodium, ont été administrées par voie intrapéritonéale, en injections de 0,5 cm<sup>3</sup> deux fois par jour. La concentration en ACTH, en solution dans du liquide physiologique, variait selon le groupe de sorte que le volume de liquide injecté demeurait le même pour tous les animaux. Nous avons donné l'ascorbate de sodium à raison de 150 milligrammes par jour, tandis que la quantité de bicarbonate de sodium administrée a été ajustée comme précédemment.

Après six jours de traitement, tous les animaux ont été sacrifiés à l'éther. Les surrénales ont été prélevées, isolées du tissu conjonctivo-adipeux adenant et pesées à l'état frais sur une balance à torsion. Nous avons conservé les surrénales pour évaluation de la soudanophilie selon la méthode déjà mentionnée (8).

#### Résultats :

a) *Poids des surrénales.* Les valeurs sont exposées dans le tableau V. On constate d'abord les effets de l'hypophysectomie en comparant les témoins finals aux témoins initiaux. Chez les animaux recevant de l'ACTH, le traitement à l'acide ascorbique augmente l'effet corticotrophique de l'ACTH de façon significative seulement chez les groupes qui reçoivent les plus fortes doses d'ACTH : 4,0 et 8,0 unités. La figure 7 montre cependant que la tendance est la même partout : la régénération

TABLEAU V

*Effet de l'acide ascorbique sur le poids des surrénales  
chez le rat hypophysectomisé traité à l'ACTH à doses diverses*

GROUPE	NOMBRE D'ANIMAUX	POIDS FRAIS DES SURRÉNALES EN MG	VALEUR DE P
Témoins initiaux	(11)	$16,10 \pm 0,74 *$	—
0,5+A	(9)	$17,30 \pm 0,42$	$p > 0,10$
0,5+B	(8)	$16,20 \pm 0,51$	
1,0+A	(9)	$20,80 \pm 1,18$	$p > 0,20$
1,0+B	(10)	$18,90 \pm 1,00$	
2,0+A	(10)	$25,40 \pm 1,41$	$p > 0,10$
2,0+B	(10)	$22,30 \pm 1,35$	
4,0+A	(10)	$26,50 \pm 2,06$	$p < 0,05$
4,0+B	(10)	$20,90 \pm 1,19$	
8,0+A	(9)	$28,90 \pm 1,57$	$p < 0,05$
8,0+B	(7)	$23,40 \pm 1,80$	
Témoins finals	(18)	$11,20 \pm 0,46$	—

0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 : unités d'ACTH par jour.

A : Ascorbate de sodium.

B : Bicarbonate de sodium.

\* Écart type.



surrénalienne est toujours plus considérable chez les animaux qui reçoivent de l'acide ascorbique.

b) *Soudanophilie*. La figure 8 se compose de coupes représentatives de la soudanophilie dans chaque groupe. Chez les animaux sans traite-

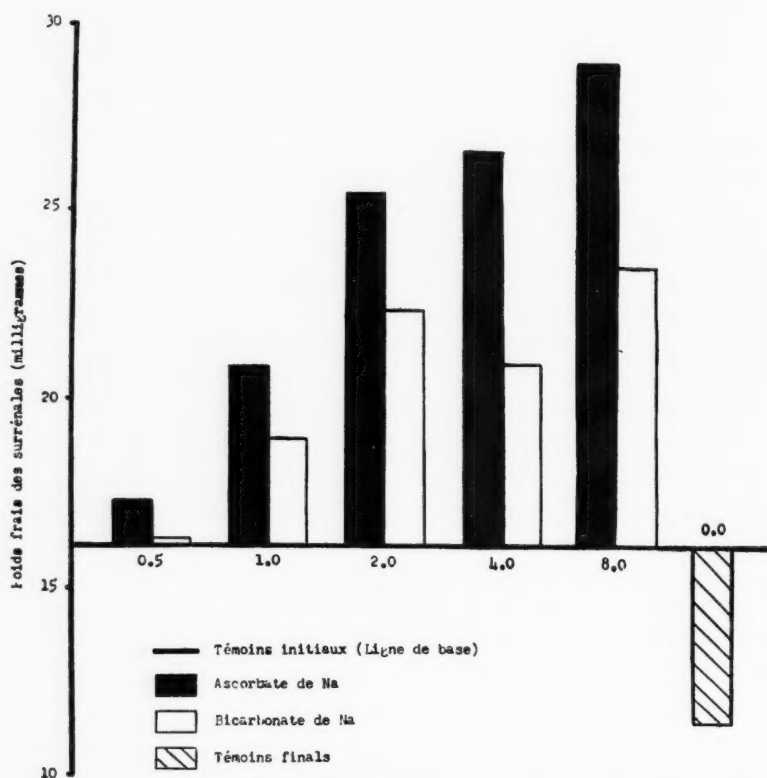


Figure 7. — Effet de l'acide ascorbique sur l'action corticotrophique de l'ACTH administrée à doses variables chez le rat hypophysectomisé.

ment on retrouve les effets caractéristiques de l'hypophysectomie sur la surrénale : atrophie de la glande et vidage électif des granules soudanophiles qui peut s'identifier sur la coupe par un espace clair, justement appelé zone soudanophobe (53 et 44).



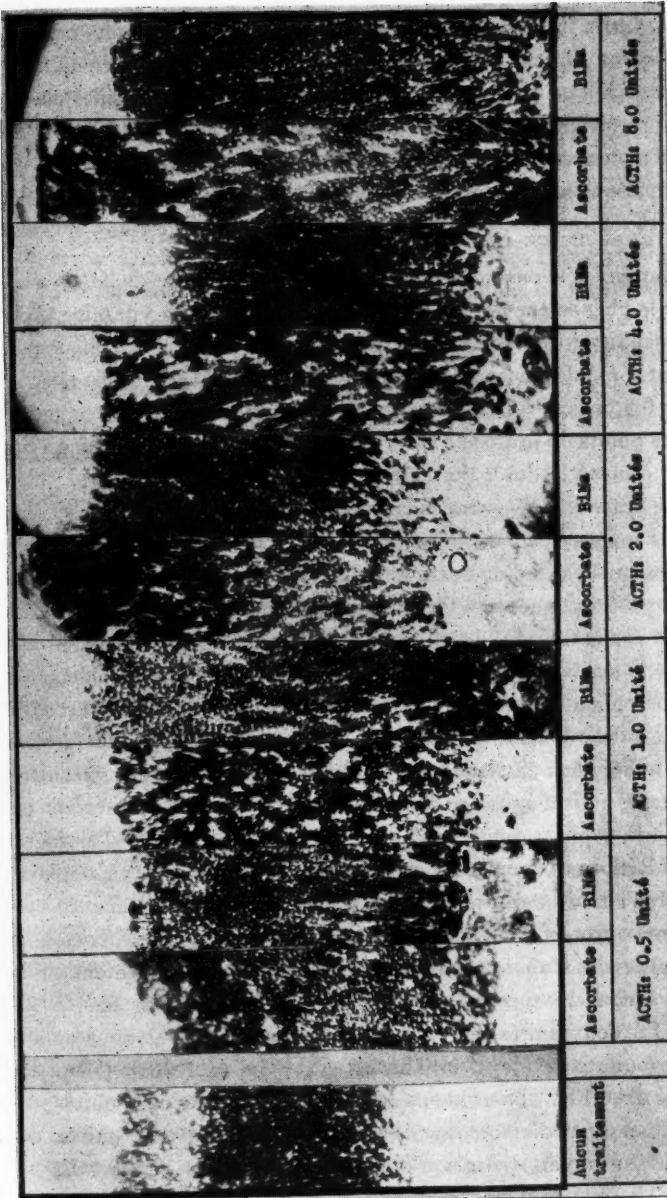


Figure 8. — Effet de l'acide ascorbique sur l'action corticotrophique de l'ACTH administrée à doses variables, chez le rat hypophysectomisé.

Les autres images de soudanophilie montrent des résultats parallèles à ceux qu'on obtient par la mesure de la régénération surrénalienne : l'acide ascorbique accentue le vidage des lipides soudanophiles chez les rats qui reçoivent 2,0, 4,0 et 8,0 unités d'ACTH.

On n'observe pas de différence dans la soudanophilie chez les animaux traités avec des doses plus faibles d'ACTH.

### 3° EXPÉRIENCE COMPLÉMENTAIRE (expérience n° 5) :

Pourquoi n'avons-nous pas pu mettre en évidence de façon significative le phénomène de potentiation de l'ACTH par la vitamine C chez les animaux traités avec les plus faibles doses d'ACTH ? Le phénomène, pourtant, a été clairement démontré par Dugal et Thérien (36) avec une dose de 0,5 unité d'ACTH. Dans notre expérience nous avons modifié quelques points du protocole suivi par les auteurs précités. Nous avons d'abord écourté la durée du traitement de dix jours à six jours. Notre façon de mesurer la régénération surrénalienne était également différente, car nous avons comparé le poids des deux surrénales d'un groupe au poids des surrénales d'un autre groupe. De leur côté, Dugal et Thérien avaient pratiqué une surrénalectomie gauche avant le début du traitement et avaient évalué la régénération surrénalienne en comparant le poids de la surrénale droite d'un animal au poids de la surrénale gauche du même animal. Cette méthode évite sans contredit une source d'erreur puisqu'elle fournit la valeur de la régénération surrénalienne pour chaque individu en particulier. Notre but, en éliminant la surrénalectomie gauche, était d'éviter ce choc opératoire à des rats qui avaient déjà subi une hypophysectomie cinq ou six jours auparavant. Considérant tous ces faits, nous avons cru bon de reprendre l'expérience en employant l'ACTH à une dose qui n'avait pas donné de résultat significatif et en modelant le protocole sur celui de l'expérience de Dugal et Thérien.

Nous avons d'abord attendu 15 jours après l'hypophysectomie avant de procéder à la surrénalectomie gauche. Nous avons fixé la dose d'ACTH à deux unités par jour, puisque nous pouvions nous appuyer sur les résultats de Dugal et Thérien en ce qui concernait l'emploi de 0,5 unité d'ACTH. Nous avons aussi choisi la dose de deux unités parce qu'elle était immédiatement voisine de la dose de quatre unités, dont l'emploi nous avait permis d'obtenir des résultats significatifs sans

pratiquer de surrénalectomie (tableau V). Nous avons étendu la durée du traitement à l'ACTH jusqu'à 12 jours et nous avons employé un plus grand nombre d'animaux dans chaque groupe. Les traitements à l'ascorbate et au bicarbonate de sodium sont demeurés les mêmes.

En suivant ce protocole nous avons obtenu le phénomène de potentiation ou de conditionnement de l'ACTH par l'acide ascorbique. Les résultats exposés dans le tableau VI montrent d'ailleurs des différences hautement significatives. On constate d'abord qu'après un traitement de 12 jours à l'ACTH, la régénération surrénalienne est significative dans les deux groupes, indépendamment du traitement à l'ascorbate ou au bicarbonate. De plus, et c'est le point que nous voulions éclaircir, on observe une régénération plus considérable chez les animaux qui reçoivent de l'ascorbate que chez les rats traités au bicarbonate. La différence est hautement significative.

#### *Discussion et conclusions :*

Nous sommes donc en mesure d'affirmer que l'acide ascorbique peut augmenter l'action corticotrophique de l'ACTH administrée à quelque dose que ce soit, au moins jusqu'à un maximum de 8,0 unités par jour. Pour les plus faibles doses, cependant, on doit allonger la durée du traitement et employer une méthode plus précise dans la mesure de la régénération surrénalienne, afin d'obtenir un phénomène significatif. Il semble donc que l'on doive augmenter la durée du traitement, si l'on diminue la dose d'ACTH administrée pour mettre en évidence l'action de l'acide ascorbique.

La capacité de l'acide ascorbique de conditionner l'action corticotrophique de l'ACTH apparaît hors de doute. Bozovic et Milkovic (15) ont observé un phénomène similaire en étudiant l'action synergique de l'ACTH et de l'acide ascorbique sur l'évolution de l'arthrite consécutive à des injections de formaline chez le rat. Dans ces cas, l'action curative de l'ACTH est nettement augmentée par l'administration concomitante d'acide ascorbique.

Le mécanisme du conditionnement de l'ACTH par la vitamine C demeure quand même un problème irrésolu. Actuellement nous ne pouvons que formuler les hypothèses suivantes : sensibilisation des surrénales à l'action de l'ACTH ou meilleure conservation dans l'orga-

TABLEAU VI  
*Effet de l'ACTH et de l'acide ascorbique sur la régénération surrénalienne*

TRAITEMENT †	NOMBRE D'ANI- MAUX	SURRÉNALE GAUCHE § POIDS FRAIS EN MG	SURRÉNALE DROITE POIDS FRAIS EN MG	REGÉNÉ- RATION EN MG	REGÉNÉ- RATION %
ACTH (2 unités) + Ascorbate	41	4,44 ± 0,20 *	7,69 ± 0,38	3,25 ± 0,27	73,2
ACTH (2 unités) + Bicarbonate	58	4,85 ± 0,20	6,54 ± 0,20	1,69 ± 0,23	34,9

† Durée du traitement : 12 jours.

§ Surrénalectomie gauche : 15 jours après l'hypophysectomie.

\* Écart type.

nisme de l'ACTH administrée, c'est-à-dire, augmentation de la dose efficace.

Nous avons déjà discuté d'un mécanisme semblable dans le cas du conditionnement de l'action corticotrophique de l'ACTH par l'exposition au froid. Il nous a donc paru intéressant d'étudier l'influence combinée de l'exposition au froid et du traitement à l'acide ascorbique sur l'intensité du phénomène de conditionnement de l'ACTH exogène. C'est là l'essence de l'expérience suivante.

*D. Influence combinée de l'acide ascorbique et de l'exposition au froid  
sur le conditionnement de l'ACTH  
(expérience n° 6)*

Nous avons établi précédemment que l'exposition au froid augmentait la réponse surrénalienne à l'ACTH exogène chez le rat hypophysectomisé. Le but de la présente expérience était surtout de chercher si l'acide ascorbique pouvait modifier le comportement surrénalien d'un animal hypophysoprivé soumis à un *stress* et traité à l'ACTH.

*Protocole :*

Le protocole de cette expérience est identique à celui que nous avons décrit dans l'expérience n° 1 : ACTH et exposition au froid. Nous avons utilisé des rats hypophysectomisés de même poids (110 à 140 g). Nous avons aussi employé le même régime (127), la même dose d'ACTH exogène (deux unités par jour) et les mêmes températures d'environnement (14°C. et 22°C.).

Nous avons pratiqué une surrénalectomie gauche huit jours après l'hypophysectomie, et huit jours après la surrénalectomie gauche nous avons sacrifié tous les animaux. Le groupe exposé au froid (14°C.) et le groupe gardé à température normale (22°C.) ont été subdivisés en deux autres groupes : l'un traité à l'ascorbate de sodium et l'autre traité au bicarbonate.

Comme dans l'expérience n° 1, les traitements, commencés le jour de la surrénalectomie gauche, ont duré huit jours. Nous avons gardé les

TABLEAU VII

Activité absolue et relative de la déshydrogénase succinique

TRAITEMENT	TEMPÉRATURE	NOMBRE D'ANIMAUX	SURRÉNALE GAUCHE $\mu$ G DE TTC	SURRÉNALE DROITE $\mu$ G DE TTC	DIFFÉRENCE $\mu$ G DE TTC	VALEURS DE $p^{\dagger}$	VALEURS DE $p^{\S}$
<i>Activité absolue</i>							
Bicarbonat.	22°C.	25	2,97	5,41	2,44 $\pm$ 1,00*	—	—
Ascorbat.	22°C.	16	2,14	12,89	10,75 $\pm$ 2,49	<0,01	—
Bicarbonat.	14°C.	17	1,40	8,12	6,72 $\pm$ 2,08	<0,01	<0,01
Ascorbat.	14°C.	11	1,15	10,77	9,62 $\pm$ 2,03	<0,01	>0,70
<i>Activité relative</i>							
Bicarbonat.	22°C.	25	54,42	87,84	33,4 $\pm$ 12,5	—	—
Ascorbat.	22°C.	16	43,12	154,04	110,9 $\pm$ 18,8	<0,01	—
Bicarbonat.	14°C.	17	25,98	103,42	77,4 $\pm$ 14,9	<0,05	<0,05
Ascorbat.	14°C.	11	22,72	135,87	113,1 $\pm$ 19,1	<0,01	>0,80

 $\dagger$  Point de comparaison : témoins au bicarbonat à 22°C. $\S$  Les groupes au froid (14°C.) sont comparés aux témoins de même traitement gardés à 22°C.

\* Écart type.

animaux de tous les groupes à une température de 22°C. durant les deux premiers jours de traitement, ce qui veut dire que les groupes soumis à une température de 14°C. sont demeurés six jours dans la chambre froide.

En plus de mesurer l'action corticotrophique de l'ACTH par le degré de régénération surrénalienne, nous avons étudié l'activité de la déshydrogénase succinique dans les surrénales, selon la méthode de Perry et Cumming (96).

Voici les notions générales qui sont à la base de cette méthode. Il est logique de croire que l'activité des systèmes enzymatiques respiratoires d'une glande endocrine peut être en relation directe avec l'activité sécrétoire de l'organe. Perry et Cumming ont établi la véracité de cet énoncé. D'autres part, Kun et Abood (77) ont déjà montré que le chlorure de triphényl tétrazolium (TTC) peut jouer le rôle d'accepteur d'hydrogène pour la déshydrogénase succinique, enzyme qui préside à la transformation d'acide succinique en acide fumarique au cours du cycle de Krebs. Le chlorure de triphényl tétrazolium, incolore et soluble dans l'eau, devient, une fois réduit, un formozan rouge insoluble dans le même solvant. On peut alors extraire ce formozan avec un solvant des graisses et le doser au spectrophotomètre. Les lectures obtenues sont ensuite rapportées à une courbe standard, construite d'après des solutions de formozan de densité optique connue.

Pour éliminer la compétition par les cytochromes, qui n'a lieu qu'en milieu aérobique, on remplace l'air du milieu par une atmosphère d'azote.

#### *Résultats et discussion :*

Le tableau VII montre les résultats obtenus pour l'activité métabolique surrénalienne, exprimée de façon absolue (activité par surrénale), ou de façon relative (par 100 mg de surrénale), en microgrammes de TTC réduit.

Les résultats indiquent d'abord que l'exposition au froid augmente l'activité métabolique surrénalienne, chez les rats hypophysectomisés traités à l'ACTH et au bicarbonate. C'est le phénomène de conditionnement de la réponse surrénalienne à l'ACTH par l'exposition au froid que

nous avons déjà mis en évidence dans l'expérience n° 1. On peut ensuite constater que l'administration d'ascorbate de sodium cause une élévation de l'activité surrénalienne à la température de la chambre. C'est une autre confirmation de l'effet de potentiation de l'ACTH par la vitamine C (expériences n° 4 et n° 5). Cependant, l'exposition au froid des animaux traités à l'ascorbate n'exagère pas davantage la réponse surrénalienne à l'ACTH. Autrement dit, l'administration de vitamine C aussi bien que l'exposition au froid peuvent conditionner isolément l'action de l'ACTH sur la surrénale mais leurs effets ne s'additionnent pas si l'on combine les deux expériences. La réponse ou la réceptivité surrénalienne semble à son maximum dans chaque cas isolé et la présence simultanée des deux facteurs ne met en relief aucune synergie, la dose efficace d'ACTH demeurant sensiblement la même.

Les valeurs de la régénération surrénalienne sont exposés dans le tableau VIII. Bien que l'effet conditionnant du froid ne soit pas significatif au point de vue statistique, on peut voir que les résultats sont parallèles à ceux qu'on obtient pour l'activité métabolique.

TABLEAU VIII

*Régénération surrénalienne*

TRAITEMENT	TEMPÉ- RATURE	NOMBRE D'ANI- MAUX	RÉGÉNÉRATION SURRÉNALIENNE POIDS FRAIS EN MG	VALEURS DE P †	VALEURS DE P
Bicarbonate.....	22°C.	25	1,31 ± 0,33 *	—	—
Ascorbate.....	22°C.	16	3,61 ± 0,58	< 0,01	—
Bicarbonate.....	14°C.	17	2,16 ± 0,52	> 0,10	> 0,20
Ascorbate.....	14°C.	11	3,14 ± 0,54	< 0,01	> 0,50

† Point de comparaison : témoins au bicarbonate à 22°C.

§ Les groupes au froid (14°C.) sont comparés aux témoins de même traitement gardés à 22°C.

\* Écart type.



E. *Étude de la relation entre le poids et l'activité métabolique des surrénales*  
(expérience n° 7)

Dans leur travail publié en 1952, Perry et Cumming (96) ont démontré qu'il existait une relation entre le poids des surrénales et leur activité métabolique. L'examen attentif de leurs résultats nous révèle que, si la relation est étroite entre les deux au cours de l'atrophie de la glande, il n'en est pas ainsi en ce qui concerne l'hypertrophie entraînée par l'exposition au froid ou l'administration d'ACTH. Il nous a paru opportun de rechercher les relations entre ces deux mesures à différentes périodes après ablation de l'hypophyse, après traitement à l'ACTH des animaux hypophysectomisés, ainsi que chez des animaux ayant subi une surrénalectomie unilatérale gauche, afin de vérifier la valeur respective des deux méthodes.

*Protocole expérimental :*

Les rats qui ont servi à cette expérience sont tous des rats albinos mâles de souche Wistar, pesant de 110 à 140 grammes. Nous avons d'abord utilisé des rats normaux, dont nous avons prélevé la surrénale gauche, puis après 7, 14, 21 et 28 jours, nous avons prélevé la droite. Comme on pourra le voir dans l'exposé des résultats, une partie seulement des surrénales droites a servi à cette expérience ; les autres ont été utilisées pour des mesures sans relation avec la présente expérience.

Nous nous sommes ensuite servi de rats hypophysectomisés, alimentés au régime de Shaw et Greep (126), sur lesquels la surrénale gauche a été prélevée, 6, 23 et 30 jours après l'hypophysectomie ; 25 de ceux qui avaient subi l'ablation de la surrénale gauche 23 jours après l'hypophysectomie ont été traités à l'ACTH pendant six jours, à raison de deux mg par jour, après quoi ils furent sacrifiés et la surrénale droite prélevée.

Toutes les surrénales ont été pesées à l'état frais, après dissection, sur une balance à torsion au 0,1 mg, puis traitées selon la technique préconisée par Perry et Cumming (96) pour la mesure de l'activité de la déshydrogénase succinique.

TABLEAU IX  
Poids et activité de la désydrogénase succinique des surrénales

TRAITEMENT	NOMBRE D'ANI- MAUX	SURRÉNALE			
		Gauche ou droite	Poids en mg	%	TTC, en $\mu$ g/100 mg
AUCUN	92	g.	$14,8 \pm 1,14$ *	0	$245,4 \pm 16,65$
Surrénalectomie unilatérale.....	( 7 jours)	d.	$21,1 \pm 1,64$	+42	$257,8 \pm 15,34$
	(14 jours)	d.	$23,9 \pm 1,72$	+61	$232,7 \pm 10,29$
	(21 jours)	d.	$27,5 \pm 1,58$	+86	$203,9 \pm 11,42$
	(28 jours)	d.	$25,8 \pm 1,37$	+74	$254,5 \pm 17,18$
Hypox.....	90	g.	$8,0 \pm 0,89$	-46	$108,5 \pm 9,38$
Hypox + ACTH 2 mg.....	(23 jours)	g.	$4,5 \pm 0,18$	-70	$39,7 \pm 6,43$
	( 6 jours)	d.	$5,9 \pm 0,26$	-60	$87,8 \pm 7,39$
Hypox.....	89	g.	$4,6 \pm 0,32$	-69	$17,8 \pm 2,26$

\* Écart type.

# Résultats :

Les résultats sont exposés dans le tableau IX et la figure 9. Ceux qui concernent l'activité de la déshydrogénase succinique (DS) : a) par 100 mg de surrénale, sont exprimés par un trait plein ; b) par rapport au

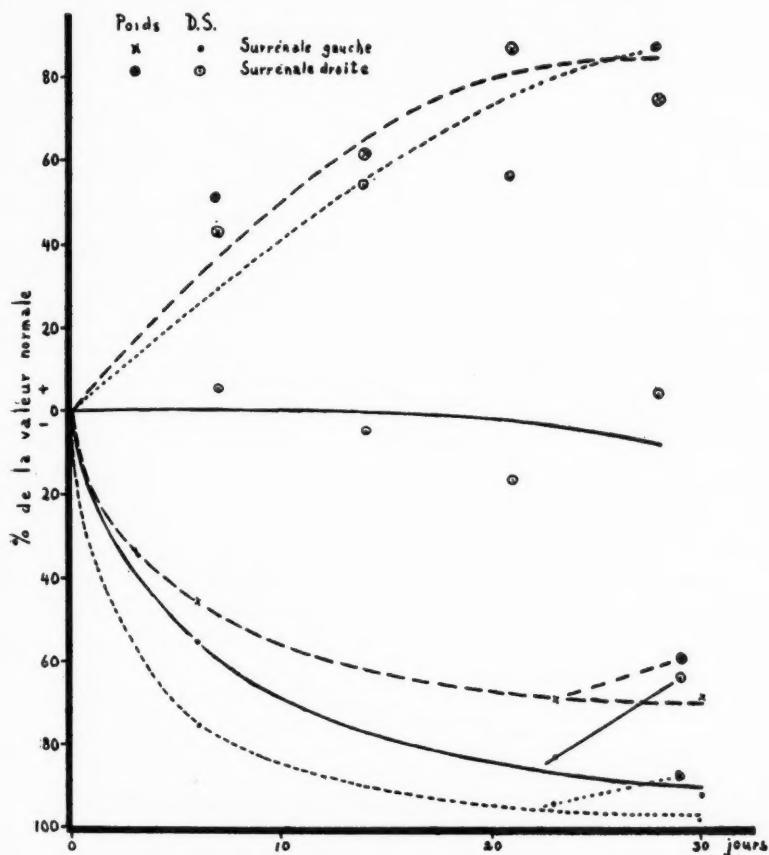


Figure 9. — Relation entre le poids et l'activité métabolique des surrénales.

poids absolu de la surrénale (activité absolue), sont représentés par un pointillé, tandis que le trait discontinu exprime les variations du poids frais de la glande. Dans tous les cas, les courbes ont été tracées à la main.

Chez les animaux unisurrénalectomisés, dont la surrénale restante est stimulée par la sécrétion (endogène) d'ACTH, nous notons une évolution progressive et parallèle de l'hypertrophie compensatrice et de l'activité absolue de la DS, alors que l'activité de la DS par 100 mg de surrénale n'est pas modifiée. Chez les animaux hypophysectomisés, la diminution du poids de la surrénale suit la chute de l'activité absolue de la DS ; la diminution d'activité absolue étant toujours plus considérable, on assiste à une chute progressive de l'activité relative la DS.

#### *Discussion :*

Chez l'animal où la surrénale est en état d'hypertrophie compensatrice, nous constatons que la croissance de la glande s'accompagne d'une élévation totale de l'activité métabolique telle que l'activité métabolique par unité de poids ne change pas. Si on admet que la glande en voie d'hypertrophie sécrète de plus en plus d'hormones corticales, il faut croire que l'augmentation de l'activité métabolique suit l'accroissement pondéral, et que les nouvelles unités (cellules) sécrétoires fonctionnent à un rythme normal, comme en témoigne le maintien du taux métabolique. Dans ce cas, l'hyperactivité de la glande serait due à la multiplication des unités fonctionnelles plutôt qu'à l'hyperactivité des unités déjà existantes.

Par ailleurs, chez l'animal hypophysectomisé, la chute de l'activité métabolique semble précéder l'atrophie pondérale, celle-ci n'étant que la conséquence du ralentissement de l'activité fonctionnelle.

Enfin, disons que si la mesure de l'activité métabolique (DS) de la surrénale semble un bon indice de sa fonction, les résultats ne permettant pas de considérer cette mesure comme supérieure à celle du poids pour définir l'état fonctionnel de la surrénale.

#### RÉSUMÉ ET CONCLUSION DES EXPÉRIENCES SUR LE CONDITIONNEMENT DE L'ACTH

Dans cette série d'expériences sur le conditionnement de l'action de l'ACTH sur les surrénales, nous avons étudié deux facteurs non

hormonaux de conditionnement : l'un indéterminé, l'exposition au froid et l'autre déterminé, l'acide ascorbique.

Nous avons montré d'abord que l'exposition au froid du rat hypophysectomisé traité à l'ACTH à doses fixes augmente la réponse des surrénales à l'ACTH (*expérience n° 1*). Nous n'avons pu mettre en évidence de fonction surrénalienne résiduelle ou indépendante de l'hypophyse au cours de l'exposition au froid chez l'animal hypophysectomisé mais non traité à l'ACTH (*expérience n° 2*). Ces résultats suggèrent que, chez l'animal soumis à un *stress*, l'activation de l'axe hypophyso-surrénalien peut ne pas toujours découler d'une hypersécrétion d'ACTH, mais d'un conditionnement de la réceptivité surrénalienne ou encore d'une meilleure conservation dans l'organisme, de l'ACTH sécrétée à un taux normal.

Nous avons pu démontrer ensuite que l'administration de fortes doses de vitamine C peut intensifier la réponse de la surrénale à l'ACTH endogène ou exogène.

L'hypertrophie compensatrice surrénalienne après surrénalectomie unilatérale s'accélère, c'est-à-dire atteint plus rapidement un point maximum, chez l'animal traité à l'acide ascorbique (*expérience n° 3*). Par ailleurs, chez le rat hypophysectomisé, la Vitamine C augmente l'amplitude de la réponse surrénalienne à l'ACTH exogène, mais il faut tenir compte de la durée du traitement et de la dose d'ACTH administrée pour mettre le phénomène en évidence (*expériences n° 4 et n° 5*).

Si l'exposition au froid et la vitamine C peuvent isolément conditionner les effets de l'ACTH sur les surrénales, la combinaison des deux facteurs n'intensifie pas la réaction, qui semble à son maximum dans chaque cas isolé. Dans cette expérience, les variations du poids et de l'activité métabolique de la surrénale sont sensiblement parallèles (*expérience n° 6*).

Nous avons subséquemment vérifié la valeur des deux mesures comme indices de l'activité surrénalienne. Les résultats de l'expérience n° 7 montrent que la surrénale en état d'hypertrophie compensatrice augmente son activité métabolique parallèlement à son poids, de telle façon que le taux d'activité par unité de poids demeure sensiblement constant. Chez le rat hypophysectomisé la chute de l'activité métabo-

lique semble précéder l'atrophie pondérale, de sorte que le taux d'activité par unité de poids décroît constamment. Chez ces animaux, l'administration d'ACTH est suivie d'une augmentation parallèle du poids et de l'activité métabolique. Les résultats présents n'indiquent aucune supériorité de la mesure de l'activité métabolique sur celle du poids comme indice de la fonction cortico-surrénalienne.

## II. EXPÉRIENCES SUR LE CONDITIONNEMENT DE LA THYROTROPHINE

Les résultats des expériences sur l'effet de l'exposition au froid et de l'administration d'acide ascorbique sur la réponse surrénalienne à l'ACTH, nous ont suggéré l'étude du conditionnement des autres trophines hypophysaires. Le problème se posait de lui-même comme le pendant naturel des observations précédentes.

Il nous fallait choisir un système endocrinien qui fut activé par l'exposition au froid chez l'animal normal. L'axe hypophyso-thyroïdien était tout désigné et c'est pourquoi nous avons amorcé l'étude expérimentale du conditionnement de la réponse thyroïdienne à la thyrotrophine.

### A. *TTH et exposition au froid* (expérience n° 8)

Nous nous sommes d'abord demandé si l'exposition au froid pouvait augmenter l'action de la TTH sur l'épithélium thyroïdien chez le rat hypophysoprive. L'élévation du métabolisme au cours de l'exposition au froid est un fait connu depuis longtemps (9 et 101). Le phénomène s'accompagne d'une hyperplasie thyroïdienne importante et cette observation que l'on doit à Cramer (21) a été confirmée par plusieurs auteurs dont Kenyon (76) et Starr (131). L'activation de la thyroïde chez l'animal intact exposé au froid, semble médiée, selon Sellers (109) et Stevens *et al.* (133), par une hypersécrétion de l'hormone thyroïdienne de l'anté-hypophyse. D'autre part, Uotila (145) et Wolf et Greep (151) ont montré que l'hypophysectomie abolit l'activation de la thyroïde chez l'animal exposé au froid.

*Protocole expérimental :*

Des rats mâles hypophysectomisés, de souche Wistar, d'un poids moyen de 110 grammes (98 à 124 grammes) ont servi de sujets d'expérience. Les animaux, nourris *ad libitum* au régime de Shaw et Greep (127), ont été répartis en six groupes, trois groupes étant exposés au froid, les trois autres gardés à température normale. Les traitements, indiqués dans le tableau X, ont été institués cinq jours après l'hypophysectomie. La thyrotrophine a été administrée par voie sous-cutanée, en une seule injection quotidienne, pendant trois jours. Au quatrième jour tous les animaux furent sacrifiés et la thyroïde fut prélevée pour la mesure au micromètre de la hauteur de l'épithélium vésiculaire, après fixation au Bouin et coloration au Mallory. Dans cette glande, nous avons mesuré la hauteur de l'épithélium de dix vésicules et, pour chaque vésicule, nous avons pratiqué des mesures en trois diamètres différents.

TABLEAU X

*Disposition des traitements*

GROUPE	TRAITEMENT	TEMPÉRATURE
T. A.	Aucun : témoins absolus	24°C.
I N.	Thyrotrophine : 0,05 unités U.S.P./jr	24°C.
I F.	« « « « «	14°C.
II N.	« 0,15 « « «	24°C.
II F.	« « « « «	14°C.
III N.	« 0,30 « « «	24°C.

*Résultats :*

Les résultats sont exposés en détail dans le tableau XI. On note d'abord que la thyrotrophine est efficace à toutes les doses employées,

et que l'effet est proportionnel à la quantité administrée. On remarque aussi une augmentation hautement significative de la hauteur de l'épithélium thyroïdien chez les animaux au froid recevant la plus petite

TABLEAU XI

*Effet de l'exposition au froid sur la réponse thyroïdienne à la thyrotrophine*

GROUPE	NOMBRE D'ANI- MAUX	HAUTEUR EN MICRONS DE L'ÉPITHÉLIUM THYROÏDIEN	DIFFÉRENCE EN %	VALEUR DE P
T. A.	5	$3,18 \pm 0,31$ *		
I N.	5	$4,09 \pm 0,19$		
I F.	6	$5,95 \pm 0,27$	45,5	<0,001
II N.	5	$6,83 \pm 0,61$		
II F.	7	$8,33 \pm 0,24$	22,0	<0,05
III N.	5	$8,59 \pm 0,68$		
III F.	7	$9,06 \pm 0,19$	5,5	>0,50

\* Écart type.

quantité de thyrotrophine. Le phénomène est observable mais moins évident avec la dose moyenne de thyrotrophine, tandis qu'il disparaît chez les rats traités à plus forte dose d'hormone thyroïdienne. D'ailleurs les différences exprimées en pourcentage indiquent clairement la disparition progressive de l'influence de l'exposition au froid sur l'efficacité du traitement hormonal.

#### *Discussion :*

Les résultats donnent une autre démonstration d'une réponse exagérée d'un organe-cible à une trophine hypophysaire chez le rat exposé au froid. Après avoir remarqué une réponse accrue des surrénales



à la corticotrophine, nous notons un phénomène similaire au niveau du système hypophyso-thyroïdien. Sans exclure la possibilité d'une hypersécrétion de thyrotrophine et de corticotrophine au cours de l'exposition au froid, on peut entrevoir la possibilité d'un accroissement de la réceptivité de l'organe-cible à l'égard de sa tropine spécifique.

*B. TTH et acide ascorbique*  
(expérience n° 9)

Nous avons ensuite étudié l'influence de l'acide ascorbique sur la réponse thyroïdienne à la TTH chez le rat hypophysectomisé exposé ou non au froid. Nous avons pratiquement suivi le même protocole que dans l'expérience précédente. Nous avons employé exclusivement des doses quotidiennes de 0,5 unité de TTH et nous avons traité les animaux durant cinq jours. La disposition des groupes et des traitements est indiquée dans le tableau XII.

TABLEAU XII  
*Arrangement expérimental*

GROUPE	TRAITEMENT	TEMPÉRATURE
N	TTH	14°C.
AAN	TTH + acide ascorbique (150 mg par jour)	14°C.
F	TTH	24°C.
AAF	TTH + acide ascorbique (150 mg par jour)	24°C.

*Résultats :*

On retrouve d'abord, dans le tableau XIII, l'influence de l'exposition au froid sur la réponse thyroïdienne à la TTH, ce qui corrobore les résultats de l'expérience n° 3. L'administration de vitamine C cause également une exagération de l'effet de la TTH sur la thyroïde, chez le

TABLEAU XIII

*Effet combiné de l'acide ascorbique et de l'exposition au froid  
sur la réponse thyroïdienne à la TTH*

GROUPE	NOMBRE D'ANI- MAUX	HAUTEUR EN MICRONS DE L'ÉPITHÉLIUM THYROÏDIEN	DIFFÉRENCE PAR RAPPORT AU GROUPE N	VALEUR DE P
N	5	5,89 $\pm$ 0,38 *	—	
AAN	5	7,79 $\pm$ 0,34	1,90	<0,01
F	4	7,43 $\pm$ 0,25	1,54	<0,01
AAF	4	7,83 $\pm$ 0,34	1,94	<0,01

\* Écart type.

rat gardé à température normale. La combinaison des deux facteurs, exposition au froid et acide ascorbique n'ajoute rien à l'action isolée de chaque facteur.

#### *Discussion :*

Il semble bien qu'on puisse faire, à propos de ces expériences sur le conditionnement de la TTH, les mêmes considérations que nous avons proposées au sujet de l'ACTH. Évidemment cette étude sur la TTH n'est qu'une approche qui nous permet d'entrevoir l'existence de facteurs capables d'augmenter l'activité de la thyroïde sans invoquer une hyper-sécrétion de thyrotrophine.

#### *C. Étude des effets de la carence en vitamine C sur les surrénales et la thyroïde chez le cobaye (expérience n° 10)*

Jusqu'ici nous avons rapporté des observations sur les effets de l'administration de fortes doses d'acide ascorbique au niveau de l'axe

hypophyso-surrénalien et du système hypophyse-thyroïde chez le rat blanc. Nous avons cru intéressant d'étudier le comportement de ces systèmes endocriniens chez un animal carencé en vitamine C.

Nous avons déjà mentionné que l'exposition au froid du cobaye entraîne une diminution de l'excrétion urinaire de l'acide ascorbique (140) ainsi qu'une augmentation de la concentration de cette substance dans les tissus comme le foie, le rein et les surrénales (34).

C'est à la suite de ces observations que Dugal et Thérien ont démontré la nécessité de l'acide ascorbique pour l'acclimatation du cobaye au froid (139). Au cours de ces expériences de Dugal et de Thérien les cobayes recevaient tous des suppléments d'acide ascorbique. Nous nous sommes demandé si les animaux complètement carencés en acide ascorbique retiendraient quand même la vitamine C dans leurs tissus, en particulier dans les surrénales, au cours de l'exposition au froid.

Nous avons voulu aussi connaître l'état de la thyroïdie chez ces mêmes animaux, nous rappelant l'observation de Stevens *et al.* (133), à savoir que l'exposition au froid de cobayes non scorbutiques peut activer la sécrétion des hormones de la thyroïde. D'autre part, DesMarais (24) a montré que l'administration d'acide ascorbique semble prévenir l'activation de la thyroïde chez le rat non hypophysectomisé exposé au froid. Nous avons voulu vérifier ce phénomène chez le cobaye qui, à l'encontre du rat, est incapable de faire la synthèse de la vitamine C et peut donc servir d'animal en carence.

#### Protocole :

L'expérience a été effectuée chez des cobayes mâles d'un poids moyen de 380 g (272 à 473 g). La courbe de croissance a été tracée d'après le poids corporel individuel corrigé par rapport au poids moyen de toute la population au début de l'expérience, selon la méthode employée par Héroux et Hart (65).

Le régime de base consistait en cubes pulvérisés de nourriture Purina pour renards. Les animaux étaient nourris *ad libitum* et ce régime s'est avéré suffisant pour rendre scorbutiques ceux qui ne recevaient aucun apport exogène d'acide ascorbique (figures 10 et 11). Après 18 jours de ce régime, les signes de carences commencèrent à se manifester : perte de poids, pelage rude et terne, ankylose des membres

postérieurs, etc. Deux autres groupes d'animaux recevaient respectivement cinq et cent cinquante milligrammes de vitamine C sous forme d'ascorbate de sodium *per os*, en deux doses quotidiennes de 2,5 et 75,0 mg.

Au vingt et unième jour de l'expérience, alors que les signes de carence étaient bien évidents chez les animaux ne recevant aucun supplé-



Figure 10. — Cobaye carencé en acide ascorbique.

ment de vitamine C, des animaux de chaque groupe furent exposés au froid, à la température de  $10,0 \pm 1,0^{\circ}\text{C}$ ., tandis que les autres étaient laissés à la température du laboratoire (N) dans une chambre isolée à  $22,0 \pm 1,5^{\circ}\text{C}$ . Au vingt-septième jour, tous les animaux, exposés au froid ou non, furent sacrifiés pour les mesures suivantes :

1° Poids frais des surrénales ;

2° Dosage de l'acide ascorbique dans les surrénales par la méthode de Bessey et King (11) ;

3° Hauteur de l'épithélium thyroïdien, mesurée au micromètre sur des coupes à cinq  $\mu$  colorées au Mallory après fixation dans le Bouin.

La disposition des traitements est résumée au tableau XIV.

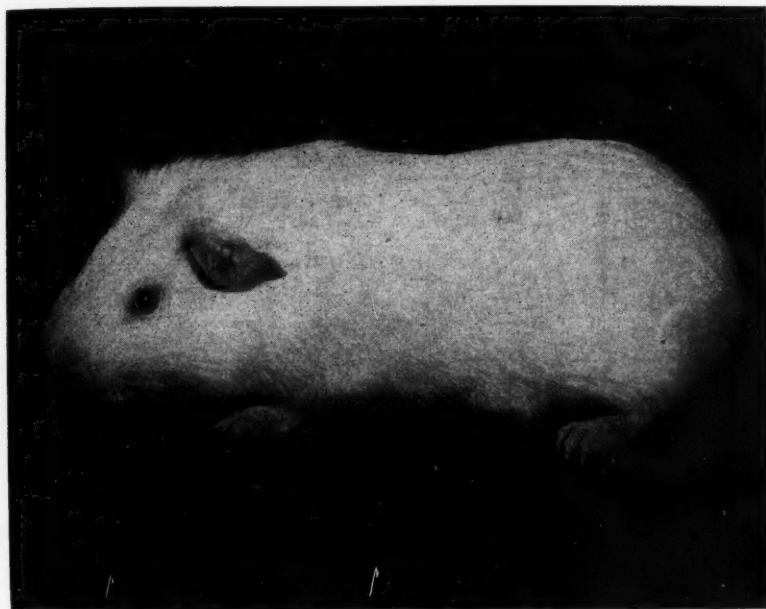


Figure 11. — Cobaye recevant 5 mg d'acide ascorbique par jour.

#### Résultats :

a) *Croissance.* Les courbes de croissance sont représentées sur la figure 12. La croissance est normale chez tous les animaux recevant un apport exogène de vitamine C, jusqu'à la fin de l'expérience pour ceux qui sont gardés à la température normale, jusqu'au vingt et unième jour pour ceux qui sont exposés au froid. Chez ces derniers, l'exposition au froid entraîne un ralentissement marqué de la croissance. A cette température, il ne semble pas que la dose de 150 mg d'ascorbate de Na soit plus efficace que celle de cinq mg du moins sur la croissance.

TABLEAU XIV

*Disposition des traitements*

GROUPE	TRAITEMENT	TEMPÉRATURE
5N	Ascorbate de Na : 5 mg	22°C.
150N	Ascorbate de Na : 150 mg	«
ON	Régime scorbutigène	«
5F	Ascorbate de Na : 5 mg	10°C.
150F	Ascorbate de Na : 150 mg	«
OF	Régime scorbutigène	«

Chez les animaux au régime de base, sans supplément de vitamine C, la croissance ralentit à partir du douzième jour ; du dix-huitième jour jusqu'à la fin de l'expérience, tous les animaux perdent du poids. L'exposition au froid n'affecte que très légèrement la croissance déjà altérée par la carence en vitamine C.

b) *Poids des surrénales (tableau XV).* Le poids des surrénales des animaux recevant cinq mg d'ascorbate de Na et gardés à la température de la pièce (5N), a servi de base de comparaison pour les autres groupes.

L'exposition au froid ne provoque d'augmentation significative ( $p < 0,05$ ) du poids des surrénales que chez les animaux carencés (OF). Dans les autres groupes, l'hypertrophie des surrénales est prévenue par l'administration d'ascorbate de Na, comme l'ont déjà montré Dugal et Thérien (35).

c) *Acide ascorbique des surrénales (tableau XV).* La teneur des surrénales en acide ascorbique est directement proportionnelle à la quantité administrée, aussi bien au froid qu'à la température normale. Comme l'ont déjà montré Dugal et Thérien (34), chez les animaux traités

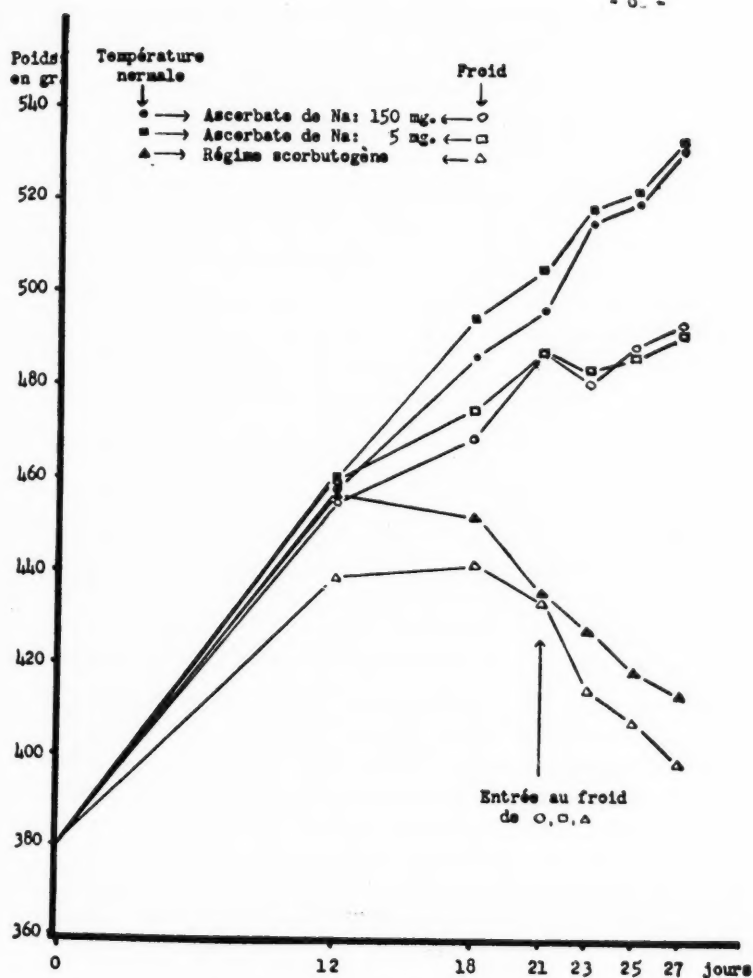


Figure 12. — Courbes de croissance.

à l'acide ascorbique, l'exposition au froid provoque une rétention significative de l'acide ascorbique dans les surrénales. Ce qui est plus remarquable, c'est que les animaux carencés en vitamine C retiennent aussi

TABLEAU XV

*Effet de la carence en acide ascorbique surrénale  
et la thyroïde du cobaye exposé au froid*

GROUPE	NOMBRE D'ANI- MAUX	SURRÉNALES		THYROÏDE — HAUTEUR DE L'ÉPITHÉLIUM
		POIDS FRAIS EN MG	ACIDE ASCORBIQUE EN MG PAR G	
5N	8	233,1 $\pm$ 19,6 *	0,506 $\pm$ 0,032	3,99 $\pm$ 0,25
150N	6	265,5 $\pm$ 20,6	1,172 $\pm$ 0,090	3,96 $\pm$ 0,32
ON	9	261,5 $\pm$ 15,3	0,072 $\pm$ 0,009	4,25 $\pm$ 0,46
5F	6	249,3 $\pm$ 17,1	0,847 $\pm$ 0,107	4,50 $\pm$ 0,16
150F	6	246,0 $\pm$ 22,5	1,700 $\pm$ 0,143	4,00 $\pm$ 0,26
OF	14	307,0 $\pm$ 14,6	0,137 $\pm$ 0,028	4,86 $\pm$ 0,29

\* Écart type.

l'acide ascorbique. Bien plus, la rétention au froid est d'autant plus forte que les animaux reçoivent moins d'ascorbate de Na ; elle est de 45,2 pour cent ( $p<0,01$ ) chez les animaux recevant 160 mg, de 67,3 pour cent ( $p<0,01$ ) ceux qui reçoivent cinq mg et de 90,3 pour cent ( $p<0,05$ ) chez les animaux carencés.

d) *Thyroïde (tableau XV).* L'activité thyroïdienne, telle que mesurée par la hauteur de l'épithélium vésiculaire, n'est influencée ni par



l'absence ni par l'addition de vitamine C au régime, chez les animaux gardés à la température normale. D'autre part, chez les animaux exposés au froid, l'augmentation de la hauteur de l'épithélium thyroïdien n'est significative que chez les animaux carencés ( $p < 0,05$ ) alors que la thyroïde ne subit aucun changement chez les animaux recevant la plus haute dose d'acide ascorbique.

*Discussion :*

Les résultats que nous avons obtenus confirment entièrement les résultats antérieurs de Dugal et Thérien sur la rétention de l'acide ascorbique au cours de l'exposition au froid. Cette rétention se manifeste même chez les animaux carencés en vitamine C. Le fait que la rétention soit relativement d'autant plus grande que les animaux reçoivent moins d'acide ascorbique nous semble très significatif. C'est une preuve additionnelle d'un accroissement des besoins en acide ascorbique au cours de l'exposition au froid ; en effet, la tendance à la rétention est d'autant plus forte que les animaux reçoivent moins d'acide ascorbique.

Ces résultats confirment aussi ceux de Dugal et Thérien (35) sur la prévention par l'acide ascorbique de l'hypertrophie des surrénales au cours de l'exposition au froid, puisque cette hypertrophie ne s'est produite que chez les animaux carencés. A ce sujet, Dugal (141) disait : « Nous pouvons considérer que la physiologie des animaux exposés au froid semble adaptée d'avance, grâce à l'acide ascorbique, aux exigences imposées par leur nouveau mode de vie ; le *stress* normalement causé par le froid diminue grandement et est même complètement aboli... »

Puisque l'hypertrophie de la surrénale est la conséquence du *stress* imposé par le froid, on peut supposer que l'acide ascorbique, favorisant l'adaptation et supprimant le *stress*, possède une action extrasurrénalienne. Cette action est-elle unique ou multiple ? Dans une publication récente (24), DesMarais a montré que l'administration d'ascorbate de sodium prévenait l'hyperthyroïdie du froid chez le rat intact. Inversement, les résultats présentés dans ce travail montrent que l'hyperthyroïdie ne se manifeste de façon significative que chez les cobayes carencés en acide ascorbique. Fait remarquable, c'est aussi les seuls animaux chez lesquels on observe une hypertrophie significative des surrénales, indice de *stress*. Chez les cobayes traités à l'ascorbate, surtout chez ceux

qui reçoivent la plus forte dose, l'activité thyroïdienne reste normale et l'hypertrophie de la surrénale est supprimée.

### RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES

L'étude que nous avons faite des facteurs de conditionnement de deux trophines hypophysaires, la corticotrophine (ACTH) et la thyrotrophine (TTH), nous a permis d'observer les faits expérimentaux suivants :

1° L'exposition au froid augmente l'intensité de la réponse surrénalienne à l'ACTH, administrée à doses fixes au rat hypophysectomisé (*expérience n° 1*). Nous n'avons pu mettre en évidence de fonction surrénalienne résiduelle ou indépendante de l'hypophyse au cours de l'exposition au froid chez l'animal hypophysectomisé mais non traité à l'ACTH (*expérience n° 2*).

2° L'administration de doses massives d'acide ascorbique accélère l'hypertrophie compensatrice de la surrénale restante après surrénalectomie unilatérale chez le rat non hypophysectomisé (*expérience n° 3*).

3° L'acide ascorbique augmente l'effet corticotrophique de l'ACTH exogène chez le rat hypophysectomisé, mais il faut tenir compte de la durée du traitement et de la dose d'ACTH administrée pour mettre le phénomène en évidence (*expériences n° 4 et n° 5*).

4° Si l'exposition au froid et la vitamine C peuvent isolément conditionner les effets de l'ACTH sur les surrénales, la combinaison des deux facteurs n'intensifie pas la réaction, qui semble à son maximum dans chaque cas isolé. Dans cette expérience, les variations du poids et de l'activité métabolique de la surrénale sont sensiblement parallèles (*expérience n° 6*).

5° Nous avons vérifié la valeur de ces deux mesures, poids et activité métabolique, comme indices de l'activité surrénalienne. Les résultats de l'expérience n° 7 montrent que la surrénale en état d'hypertrophie compensatrice augmente son activité métabolique parallèlement à son poids de telle façon que le taux d'activité par unité de poids demeure sensiblement constant. Chez le rat hypophysectomisé la chute de l'activité métabolique semble précéder l'atrophie pondérale, de sorte

que le taux d'activité par unité de poids décroît constamment. Chez ces animaux, l'administration d'ACTH est suivie d'une augmentation parallèle du poids et de l'activité métabolique. Les résultats présents n'indiquent aucune supériorité de la mesure de l'activité métabolique sur celle du poids comme indice de la fonction surrénalienne.

6° L'exposition au froid (*expérience n° 8*) et l'administration d'acide ascorbique (*expérience n° 9*) augmentent la réponse thyroïdienne à la thyrotrophine chez le rat hypophysectomisé. L'association de l'exposition au froid et du traitement à l'acide ascorbique n'ajoute rien à l'action isolée de chaque facteur (*expérience n° 9*). Ces phénomènes sont une réplique de ceux que nous avons observés au niveau de l'axe hypophyso-surrénalien.

7° On note une légère activation de la thyroïde chez le cobaye scorbutique exposé à 10°C et l'acide ascorbique empêche la production du phénomène (*expérience n° 10*). Au cours de la même expérience nous avons pu confirmer certaines observations de Dugal et Thérien (34). Nous avons en effet retrouvé le phénomène de rétention d'acide ascorbique dans les surrénales chez le cobaye exposé au froid et recevant des suppléments d'acide ascorbique. A cette notion, nous ajoutons que la rétention d'acide ascorbique se manifeste même chez le cobaye carencé en vitamine C.

Nos résultats confirment également ceux de Dugal et Thérien (35) sur la prévention par l'acide ascorbique de l'hypertrophie des surrénales au cours de l'exposition au froid du cobaye intact, puisque cette hypertrophie ne s'est produite que chez des animaux carencés (*expérience n° 10*).

De tous ces faits, il ressort en premier lieu que dans un cas de *stress*, du moins au cours de l'exposition au froid, la surrénale peut montrer des signes d'hyperactivité indépendamment du taux de sécrétion de l'ACTH. Évidemment nous ne nions pas l'existence de l'hypersécrétion de l'ACTH au cours du *stress*, mais nous disons simplement qu'en plus ou à côté de cette hypersécrétion, il existe des facteurs inhérents au *stress* lui-même qui peuvent modifier l'intensité de la réponse surrénalienne à l'ACTH.

Ces réflexions peuvent s'appliquer également au conditionnement de la réponse thyroïdienne à la TTH par l'exposition au froid. Nous ne

pouvons présentement expliquer le mécanisme exact de ce conditionnement, mais nous suggérons les hypothèses suivantes : le *stress* sensibilise les organes-cibles (surrénale et thyroïde) à l'action de leur trophine respective (ACTH et TTH), ou encore le *stress* permet une meilleure conservation dans l'organisme des trophines sécrétées à un taux normal. Cette notion de conditionnement hormonal par le *stress* pourrait aussi servir d'explication aux variations, d'un patient à l'autre, de l'efficacité d'un traitement hormonal en clinique.

Cependant, on ne peut expliquer de façon aussi simple le rôle de l'acide ascorbique dans le conditionnement hormonal.

Chez l'animal hypophysectomisé non exposé au froid, l'acide ascorbique intensifie l'action des trophines administrées. Si on expose les mêmes animaux au froid, la réponse des organes-cibles ne s'accroît pas davantage. Par ailleurs, chez l'animal intact exposé au froid, l'acide ascorbique empêche l'hypertrophie surrénalienne et l'hyperthyroïdie habituellement observées chez un animal exposé au froid mais non traité à l'acide ascorbique à doses massives.

Comment expliquer ces données expérimentales qui prennent l'apparence d'un paradoxe ? La réponse ne peut être qu'hypothétique. Disons d'abord que l'action de l'acide ascorbique sur l'efficacité des hormones n'est pas limitée aux cas que nous avons nous-même observés. Di Cio et Schteingart ont déjà montré que l'acide ascorbique augmente l'action des gonadotropines exogènes sur le poids des testicules et des ovaires chez le rat (27). Allegretti et Vukadinovic affirment que l'acide ascorbique est capable de sensibiliser le rat à l'action hypoglycémiante de l'insuline exogène (3).

En supposant que la vitamine C puisse agir sur la plupart des hormones, le paradoxe pourrait s'expliquer par l'existence d'une action sélective de l'acide ascorbique, aiguillée de façon à maintenir l'équilibre hormonal. Chez l'animal intact, ce mécanisme est possible. Mais pour l'animal hypophysectomisé, la plupart des fonctions endocrines étant supprimées par l'hypophysectomie, l'équilibre serait rompu et on observerait un effet de conditionnement isolé de la trophine administrée. En un mot l'acide ascorbique pourrait être considéré comme une substance régulatrice à fonction biologique multipolaire ou polyvalente.

Pour établir le rôle précis de la vitamine C dans le conditionnement des trophines hypophysaires, il faudrait d'abord supprimer les fonctions par l'hypophysectomie et reconstituer ensuite la totalité de ces fonctions par une thérapie progressive de remplacement associée ou non à un traitement à l'acide ascorbique. Il serait également opportun d'étudier le conditionnement des diverses trophines hypophysaires par des agents *stressants* autres que l'exposition au froid.

Ces considérations laissent plusieurs voies ouvertes et serviront à tracer le programme d'expérimentation que nous nous proposons maintenant de suivre.

### REMERCIEMENTS

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'accomplissement de notre tâche.

Nous sommes reconnaissants en particulier :

Au professeur Louis-Paul Dugal, directeur du département de physiologie expérimentale, patron de notre thèse, dont l'esprit limpide a guidé et éclairé nos premiers pas dans le domaine de l'expérimentation et qui, par son culte du vrai, a su nous inculquer le goût de voir par-delà les choses et les faits ;

Au professeur Pierre Jobin, directeur du département d'anatomie, qui a fait germer en nous l'idée d'une carrière scientifique et s'est employé si généreusement à sa réalisation ;

Au docteur André DesMarais, assistant au département de physiologie expérimentale, qui, en plus de nous faire profiter de ses précieux conseils, a donné généreusement de sa personne et de son temps à la conduite de plusieurs de nos expériences ;

Aux autorités de l'université Laval et de la Faculté de médecine qui nous ont accordé l'appui et la compréhension nécessaires à la poursuite de nos travaux ;

Aux autorités des ministères provincial et fédéral de la santé qui nous ont octroyé une bourse substantielle durant nos trois dernières années d'études ;

Aux directeurs de la Fondation *John and Mary R. Markle*, de New-York, dont les subventions importantes aideront fortement, durant les cinq années à venir, à la continuation de nos recherches.

### RÉSUMÉ

La première partie de ce travail comprend une revue bibliographique des problèmes touchant les facteurs connus qui modifient l'action des hormones en général.

La seconde partie rapporte les résultats de nos expériences sur le conditionnement de l'action de la corticotrophine (ACTH) et de la thyrotrophine (TTH).

Les principaux phénomènes observés sont les suivants :

1° L'exposition au froid du rat hypophysectomisé traité à l'ACTH à doses fixes augmente la réponse des surrénales à l'ACTH ;

2° L'acide ascorbique augmente l'effet corticotrophique de l'ACTH exogène chez le rat hypophysectomisé ;

3° L'acide ascorbique accélère l'hypertrophie compensatrice de la surrénale restante après surrénalectomie unilatérale chez le rat blanc ;

4° La réponse surrénalienne à l'ACTH exogène, augmentée par l'administration d'acide ascorbique, ne s'accroît pas davantage si l'on combine l'exposition au froid au traitement de l'acide ascorbique ;

5° L'exposition au froid ou l'administration de vitamine C exagère la réponse de la thyroïde à la TTH (thyrotrophine) administrée à dose fixe chez le rat blanc hypophysectomisé, mais la combinaison des deux facteurs n'accroît pas davantage cette réaction.

6° On observe une légère activation de la thyroïde chez le cobaye scorbutique exposé au froid, et ce phénomène est prévenu par l'administration de vitamine C.

### BIBLIOGRAPHIE

1. ABELIN, I., Zur Frage der Beteiligung der Nebenniere am Zuckerstoffwechsel, *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, **3** : 71, 1945.
2. ABELIN, I., et H. PFISTER, Über die Ausscheidung der 17-Ketosteroide nach Glucosebelastung, *Klin. Wochenschr.*, **28** : 790, 1950.

3. ALLEGRETTI, N., et VUKADINOVIC, G., Effect of ascorbic acid on insulin sensitivity in the rat, *Am. J. Physiol.*, **177** : 264, 1954.
4. ARKIN, H., et COLTON, R. R., An outline of statistical methods, p. 33, *Barnes and Noble Inc.*, New-York, 1939.
5. BAKER, B. L., INGLE, D. J., LI, C. H., et EVANS, H. M., Growth inhibition of the skin induced by parenteral administration of adrenocorticotropin, *Anat. Rec.*, **103** : 313, 1948.
6. BAKER, B. L., et WHITAKER, W. L., Growth inhibition in the skin following direct application of adrenal cortical preparations, *Anat. Rec.*, **102** : 333, 1948.
7. BAKER, B. L., et WHITAKER, B. L., Relationship of the adrenal cortex to inhibition of growth of hair by estrogen, *Am. J. Physiol.*, **159** : 118, 1949.
8. BAKER, J. B., The structure and chemical composition of Golgi elements, *Quart. J. Micro. Sci.*, **85** (1) : 1, 1944.
9. BENEDICT, F. G., et MacLEOD, G., Heat production of albino rat ; influence of environmental temperature, age and sex ; comparison with basal metabolism of man, *J. Nutrition*, **1** : 367, 1929.
10. BERMAN, D., HAY, R., et SELYE, H., Influence of high carbohydrate diets upon the development of experimental nephrosclerosis and allied cardiovascular phenomena, *Can. M. A. J.*, **54** : 69, 1945.
11. BESSEY, O. A., et KING, C. G., The distribution of vitamin C in plant and animal tissues and its determination, *J. Biol. Chem.*, **103** : 687, 1933.
12. BOOKER, W. M., DACOSTA, F. M., TUREMAN, J. R., FROIX, C., et JONES, W., The relation of ascorbic acid to adrenocortical function during cold stress, *Endocrinology*, **56** : 413, 1955.
13. BOOTHBY, W. M., et SANDIFORD, I., The calorogenic action of adrenalin chlorid, *Am. J. Physiol.*, **66** : 93, 1923.
14. BOZOVIC, L., Vitamin C and adaptation to heat, *Chemic. Abstracts*, **47** : 11397c, 1953.
15. BOZOVIC, L., et MILKOVIC, S., ACTH and ascorbic acid, *Lancet*, **2** : 534, 1952.



16. BUTCHER, E. O., Accelerated hair growth in the rat after adrenalectomy cannot be attributed to the thyroid, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **48** : 120, 1941.
17. BUTCHER, E. O., et RICHARDS, R. A., The relation of the adrenals to retarded hair growth in underfed albino rats, *Endocrinology*, **25** : 787, 1939.
18. CANNON, W. B., cité par D. J. Ingle (70).
19. CONSTANTINIDES, P., FORTIER, G., et SKELTON, F. D., The effect of glucose on the adrenal response to ACTH in hypophysectomized rats, *Endocrinology*, **47**, 361, 1950.
20. CONSTANTINIDES, P., FORTIER, C., et SKELTON, F. R., Influence of orally administered glucose on the response of the adrenal cholesterol and ascorbic acid to purified adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in fasted hypophysectomized rats, *Rev. Can. Biol.*, **9** : 67, 1950.
21. CRAMER, W., On the thyroid-adrenal apparatus and its function in the heat regulation of the body, *J. Physiol.*, **50** : XXXVIII, 1916.
22. CUTHERTSON, U. P., Post-shock metabolic response, *Lancet*, **242** : 433, 1942.
23. DESAULNIERS, L., Acide ascorbique dans les surrénales de rats : influence d'une blessure et du froid, *Ann. ACFAS*, **16** : 114, 1950.
24. DESMARAIS, A., L'action antit-thyroïdienne de l'acide ascorbique et de l'acétate de desoxycorticostérone (DOC), *Compt. rend. Soc. Biol.*, **149** : 214, 1955.
25. DESMARAIS, A., et DUGAL, L.-P., Le froid et le travail musculaire ont-ils les mêmes exigences vis-à-vis des surrénales? *Rev. Can. Biol.*, **7** : 662, 1948.
26. DESMARAIS, A., et LEBLANC, J., *In vivo* and *in vitro* effect of ascorbic acid and ACTH on the adrenal cortex, *Can. J. Med. Sci.*, **30** : 157, 1952.
27. DICIO, A.V., et SCHTEINGART, M., The influence of ascorbic acid on the activity of gonadotropic hormones, *Endocrinology*, **30** : 263, 1942.
28. DONTIGNY, P., HAY, E. C., PRADO, J. L., et SELYE, H., Hormonal hypertension and nephrosclerosis as influenced by the diet, *Amer. J. Med. Science*, **215** : 442, 1948.



29. DUGAL, L.-P., Ascorbic acid and resistance to cold. Cold injury, Ferrer I., Editor. Trans. of the 2<sup>nd</sup> Conf. New York, Josiah Macy, Jr. Foundation, p. 85-133, 1952.
30. DUGAL, L.-P., et FORTIER, G., Nécessité de l'acide ascorbique pour l'acclimatation du singe (Rhésus) au froid, *Compt. rend. des séances Acad. Sc.*, **234** : 138, 1952.
31. DUGAL, L.-P., et FORTIER, G., Ascorbic acid and acclimatization to cold in monkeys, *J. Appl. Physiol.* **5** : 143, 1942.
32. DUGAL, L.-P., et FORTIER, G., Prévention des gelures par l'acide ascorbique chez le singe, *Rev. can. Biol.*, **12** : 95, 1953.
33. DUGAL, L.-P., LEBLOND, C. P., et THÉRIEN, M., Resistance to extreme temperatures in connection with different diets, *Can. J. Res.*, Sect. E, **23** : 244, 1945.
34. DUGAL, L.-P., et THÉRIEN, M., Ascorbic acid and acclimatization to cold environment, *Can. J. Res.*, Sect. E., **25** : 111, 1947.
35. DUGAL, L.-P., et THÉRIEN, M., The influence of ascorbic acid on the adrenal weight during exposure to cold, *Endocrinology*, **44** : 420, 1949.
36. DUGAL, L.-P., et THÉRIEN, M., Effect of ascorbic acid on the adrenal weight of normal and hypophysectomized rats, *Science*, **115** : 598, 1952.
37. DUVAL, P., et GRÉGAULT, A., L'intoxication par les plaies de guerre. La rétention azotée des blessés, *Compt. rend. Soc. biol.*, **81** : 873, 1918.
38. EISENSTEIN, A. B., et BONIFACE, J., Effect of ascorbic acid pre-treatment on adrenal response to stress, *Fed. Proc.*, **11** : 207, 1952.
39. EMMENS, C. W., The endocrine system and hair growth in the rat, *J. Endocrinol.*, **3** : 64, 1942.
40. ENGEL, F. L., Studies on the site and mode of action of the adrenal cortex on protein metabolism, Pituitary adrenal function, A.A.A.S. Washington, p. 62, 1950.
41. ENGEL, F. L., SCHILLER, S., et PENTZ, E. I., Studies on the nature of the protein catabolic response to adrenal cortical extract, *Endocrinology*, **44** : 458, 1949.

42. FARRELL, G. L., et LAQUEUR, G., Reduction of pituitary content of ACTH by cortisone, *Endocrinology*, **56** : 471, 1955.
43. FELDMAN, J. D., Histochemical reactions of adrenal cortical cells, *Anat. Rec.*, **107** : 347, 1950.
44. FELDMAN, J. D., Endocrine control of the adrenal gland, *Anat. Rec.*, **109** : 51, 1951.
45. FORBES, T. R., Sex hormones and hair changes in rats, *Endocrinology*, **30** : 465, 1942.
46. FORTIER, C., Facteurs hormonaux et nerveux de la réponse hypophyso-surrénalienne au stress, *Acta Neurovegetativa*, **5** : 55, 1952.
47. FORTIER, C., SKELTON, F. R., et CONSTANTINIDES, P., Influence of adrenalin and insulin on the adrenal cortical response to ACTH, *Proc. Soc. exper. Biol. and Med.*, **76** : 77, 1951.
48. FORTIER, C., SKELTON, F. R., et CONSTANTINIDES, P., Effects of adrenalin and insulin on the adrenal response to ACTH, *Rev. can. Biol.*, **10** : 68, 1951.
49. FORTIER, G., et DUGAL, L. P., Adrénaline et résistance au froid, *Rev. can. Biol.*, **11** : 185, 1952.
50. FRIEDMAN, S. M., NAKASHIMA, M., et FRIEDMAN, C. L., The failure of growth hormone to modify hormonal hypertension in the rat, *Can. J. Biochem. and Physiol.*, **32** : 200, 1954.
51. GAARENSTRÖM, J. H., RUMKE, C. L., et DEWIED, D., The effects of ascorbic acid during stress, XIX International Physiological Congress, Montréal, p. 371, 1953.
52. GARDNER, W. U., et DEVITA, J., Inhibition of hair growth in dogs receiving estrogens, *Yale J. Biol. and Med.*, **13** : 213, 1940.
53. GIROUX, A., Les conditions de fonction cortico-surrénalienne. Importance de l'acide ascorbique, *Presse méd.*, **48** : 841, 1940,
54. GIROUX, A., SANTA, N., et MARTINET, M., Variations de l'hormone corticale en fonction de l'acide ascorbique, *Compt. rend. Soc. biol.*, **134** : 23, 1940,
55. GIROUD, A., SANTA, N., MARTINET, M., et BELLON, M. T., Dépendance de l'hormone corticale vis-à-vis l'acide ascorbique, *Compt. rend. Soc. biol.*, **134** : 100, 1940.

56. GREEP, R. O., et DEANE, H. W., The cytology and cytochemistry of the adrenal cortex, *Ann. N. Y., Acad. Sc.*, **50** : 596, 1949.
57. GREULICH, W. W., et BUFORD, T. H., Testicular tumors associated with mammary, prostatic and other changes in cryptorchid dogs, *Am. J. Cancer.*, **28** : 496, 1946.
58. HAWK, P. D., et GIES, W. J., The influence of external hæmorrhage on chemical changes in the organism, with particular reference to protein catabolism, *Am. J. Physiol.*, **11** : 171, 1904.
59. HAY, E. C., PRADO, J. L., et SELYE, H., The diet and hormonally induced nephrosclerosis, *Can. J. Res. E.*, **26** : 212, 1948.
60. HENI, F., GRÜNER, et MAST, H., Untersuchungen über die Eigenleistung der Nebennierenrinde hypophysectomierter Ratten, *Acta Endocrinol.*, **11** : 229, 1952.
61. HENRIQUES, S. B., HENRIQUES, et SELYE, H., Influence of the dietary protein concentration upon the corticotrophic action of lyophelysed anterior pituitary, *Endocrinology*, **45** : 153, 1949.
62. HÉRIANT, M., Action combinée du froid et des corticoïdes sur le thymus, *Ann. ACFAS*, **16** : 127, 1950.
63. HERLANT, M., Conditioning through stress, of the action of corticoids on lymphoid organs, *Proc. Soc. exper. Biol. and Med.*, **73** : 399, 1950.
64. HERMANN, H., JOURDAN, F., et MARANDET, J., Le taux de l'urée sanguine au cours du choc traumatique expérimental, *Compt. rend. Soc. biol.*, **138** : 719, 1944.
65. HÉROUX, O., et HART, J. S., Adrenal cortical hormone requirement of warm and cold acclimated rats after adrenalectomy, *Am. J. Physiol.*, **178** : 449, 1954.
66. HOOKER, C. W., et PFEIFFER, C. A., Effects of sex hormones upon body growth, skin, hair and sebaceous glands in the rat, *Endocrinology*, **32** : 69, 1943.
67. INGLE, D. J., The relationship of the diabetogenic effect of diethylstilbœstrol to the adrenal cortex in rat, *Am. J. Physiol.*, **138** : 577, 1943.
68. INGLE, D. J., The diabetogenic effect of diethylstilbœstrol in adrenalectomized hypophysectomized partially depancreatized rats, *Endocrinology*, **34** : 361, 1944.

69. INGLE, D. J., The fonctionnal interrelationship of the anterior pituitary and the adrenal cortex, *Ann. Int. Med.*, **35** : 652, 1951.
70. INGLE, D. J., Permissive action of adrenal cortical hormones, Adrenal cortex, Ralli, E. P., Editor. Trans. Fourth Conf. New-York, Josiab Macy, Jr. Foundation, p. 12, 1952.
71. INGLE, D. J., Permissive action of hormones, *J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, **14** : 1272, 1954.
72. INGLE, D. J., et BAKER, B. L., The inhibition of hair growth by estrogens as related to adrenal cortical function in the male rat, *Endocrinology*, **48** : 764, 1951.
73. INGLE, D. J., et GRIFFITH, J. Q., The rat in laboratory investigation, Edited by Griffith and Farris. *J. B. Lippincott Company*, p. 389, 1942.
74. INGLE, D. J., et HIGGINS, G. M., Regeneration of the adrenal gland following enucleation, *Am. J. Med. Sc.*, **196** : 232, 1938.
75. INGLE, D. J., WARD, E. O., et KUIZENGA, M. H., The relationship of the adrenal glands to changes in urinary non-protein nitrogen following multiple fractures in the force-fed rat, *Am. J. Physiol.*, **149** : 510, 1947.
76. KENYON, A. T., The histological changes in the thyroid gland of the white rat exposed to cold, *Am. J. Pathol.*, **9** : 347, 1933.
77. KUN, E., et ABOOD, L. G., Dolocimetric estimation of succinic dehydrogenase by triphenyltetrazolium chloride, *Science*, **109** : 144, 1949.
78. LAFRANCA, S., Untersuchungen über den respiratorischen Stoffwechsel bei experimenteller Glykosurie, *Zeitsch. für exper. Path. u. Therap.*, **6** : 1, 1909.
79. LARGET, M., LAMARE, J.-P., et MOREAU, M., Variations post-opératoires du glutathion réduit sanguin, *Presse méd.*, **49** : 885, 1941.
80. LEBLANC, J., STEWART, M., MARIER, G., et WHILLANS, M. G., Studies on acclimatization and on the effect of ascorbic acid in men exposed to cold, *Can. J. Biochem. Physiol.*, **32** : 407, 1954.
81. LERICHE, R., La maladie postopératoire, *Lyon Chir.*, p. 627 (8 mars) 1934.

82. LONG, C. N. H., The relation of cholesterol and ascorbic acid to the secretion of the adrenal cortex, *Rec. Progr. Hormone Res.*, **1** : 99, 1947.
83. LONG, C. N. H., The conditions associated with the secretion of the adrenal cortex, *Federation Proc.*, **6** : 461, 1947.
84. LONG, C. N. H., KATZIN, B., et FRY, E. G., The adrenal cortex and carbohydrate metabolism, *Endocrinology*, **26** : 309, 1940.
85. MACKAY, E. M., et MACKAY, L. L., Influence of adrenal cortex extract upon compensatory hypertrophy of the adrenal cortex, *Endocrinology*, **23** : 237, 1938.
86. MATHER, K., Statistical analysis in biology, *Interscience Publishers Inc.*, N.-Y., p. 258, 1947.
87. MAYER, J., Tensions physiologiques (*stresses*) et carences secondaires dans l'étiologie des carences alimentaires, *Rev. can. Biol.* **8** : 488, 1949.
88. MCKEE, R. W., COBBEY, J. S., GEIMAN, Q.M., Effect of *plasmodium knowlesi* on the adrenal ascorbic acid concentration of the monkey, *Feder. Proc.*, **6** : 276, 1947.
89. MOYA, F., PRADO, J. L., RODRIGUEZ, R., SAVARD, K., et SELYE, H., Effect of the dietary protein concentration of adrenocorticotrophin, *Endocrinology* **42** : 223, 1948.
90. MUIRHEAD, E. E., ASHWORTH, C. T., KREGEL, L. A., et HILL, J. M., Experimental freezing shock., Changes in body fluids and tissues, *Arch. Surg.*, **45** : 863, 1942.
91. MULLIGAN, R. M., Hair loss in male dogs fed stilboestrol, *Proc. Exp. Soc. Biol. and Med.*, **54** : 21, 1943.
92. MULLIGAN, R. M., Feminization in male dogs. A syndrome associated with carcinoma of the testis and mimicked by the administration of estrogens, *Am. J. Path.*, **20** : 865, 1944.
93. NIGEON-DUBREUIL, M., RABINOWICZ, M., RAHANDRAHA, T., et RATSIMAMANGA, A. R., Signification des variations pondérales et biochimiques transitoires de l'hypophyse, de la surrénale et du thymus, au cours d'un stimulus continu de moyenne intensité, le froid à 6°, *Compt. rend. Soc. biol.*, **146** : 370, 1952.

94. PASCHKIS, K. E., CANTAROW, A., et BOYLE, D., Adrenal cortical hormone levels in blood following « alarming stimuli », *Feder. Proc.*, **8** : 123, 1949.
95. PASCHKIS, K. E., CANTAROW, A., WALKLING, A. A., et BOYLE, D., Adrenal cortical hormone levels in adrenal vein and peripheral blood, *Endocrinology*, **47** : 338, 1950.
96. PERRY, W. F., et CUMMING, G. R., Adrenal succinic dehydrogenase activity determined by the reduction of tetrazolium salt by adrenal homogenate, *Endocrinology*, **50** : 385, 1952.
97. PUCHKOV, N., Einige pathologische Veränderungen bedingt durch Erkältung des Organismus, *Arkb. Biol. Nauk.*, **45** : 153, 1937.
98. RALLI, E. P., et GRAAF, I., Stimulating effect of adrenalectomy on hair growth and melanin deposition in black rats fed diets adequate and deficient in the filtrate factors of vitamin B<sup>1</sup>, *Endocrinology*, **32** : 1, 1943.
99. RALLI, E. P., et GRAAF, I., The effects of the synthetic and natural hormone of the adrenal cortex on melanin deposition in adrenalectomized black rats fed diets adequate and deficient in the filtrate factors of vitamin B<sup>1</sup>, *Endocrinology*, **37** : 252, 1945.
100. RATSIMAMANGA, A. R., Action comparée des extraits corticaux et de la désoxycorticostérone sur l'insuffisance surrénale au cours du scorbut, *Compt. rend. Soc. biol.*, **138** : 19, 1944.
101. RUBNER, M., Die Gesetze des Energieverbrauch bei der Ernährung, Leipzig und Wien, *F. Denticke*, 1902.
102. SAYERS, G., et SAYERS, M. A., Regulation of pituitary adreno-corticotropic activity during the response of the rat to acute stress, *Endocrinology*, **40** : 265, 1947.
103. SAYERS, G., et SAYERS, M. A., The pituitary adrenal system, *Rec. Prog. Hormone Res.*, **2** : 81, 1948.
104. SAYERS, G., et SAYERS, M. A., The pituitary adrenal system, *Ann. New York Acad. Sci.*, **50** : 522, 1949.
105. SAYERS, G., SAYERS, M. A., LIANG, T. Y., et LONG, C. N. H., The cholesterol and ascorbic acid content of the adrenal, liver, brain and plasma following hæmorrhage, *Endocrinology*, **37** : 96, 1945.

106. SAYERS, G., SAYERS, M. A., LIANG, T. Y., et LONG, C. N. H., The effects of pituitary adrenotropic hormone on the cholesterol and ascorbic acid content of the adrenal of the rat and the guinea pig, *Endocrinology*, **38** : 1, 1946.
107. SAYERS, M. A., SAYERS, G., et WOODBURY, L. A., The assay of adrenocorticotrophic hormone by the adrenal ascorbic acid depletion method, *Endocrinology*, **42** : 379, 1948.
108. SCHAFFENBURG, C., MASSON, E. M. C., et CORCORAN, A. C., Inter-relationships of desoxycorticosterone, Cortisone and vitamin C in the genesis of mesenchymal lesions, *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.*, **74** : 358, 1950.
109. SELLERS, E. A., et YOU, S. S., Role of the thyroid in metabolic responses to a cold environment, *Am. J. Physiol.*, **163** : 81, 1950.
110. SELYE, H., Production of nephrosclerosis by overdosage with desoxycorticosterone acetate, *Can. Med. Assoc. J.*, **47** : 515, 1942.
111. SELYE, H., Role of hypophysis in the pathogenesis of the diseases of adaptation, *Canadian Med. Ass. J.*, **50** : 425, 1944.
112. SELYE, H., The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation, *J. Clin. Endocrinol.*, **6** : 117, 1946.
113. SELYE, H., *Acta Endocrinologica*, Montréal : a) p. 377 ; b) p. 11 ; c) p. 348, 1950.
114. SELYE, H., The role of somatotrophic hormone (STH) in the production of malignant nephrosclerosis, periarteritis nodosa and hypertensive disease, *Brit. med. J.*, **1** : 263, 1951.
115. SELYE, H., Production par l'hormone somatotrophique (STH) d'hyalinose expérimentale, Inhibition par la cortisone, aggravation par la desoxycorticostérone, *Rev. can. Biol.*, **9** : 473, 1951.
116. SELYE, H., General adaptation syndrome and the diseases of adaptation, *Amer. J. Med.*, **10** : 549, 1951.
117. SELYE, H., « Conditionning » versus « permissive » actions of hormones, *J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, **14** : 122, 1954.
118. SELYE, H., Some practical implications of stress in medicine, *Therapeutic Notes*, **61** : 284, 1954.



119. SELYE, H., et COLLIP, H. B., Fundamental factors in the interpretation of stimuli influencing endocrine glands, *Endocrinology*, **20** : 667, 1936.
120. SELYE, H., et DOSNE, C., Influence of traumatic shock on blood sugar of adrenalectomized rats treated with adrenal cortical extract, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, **48** : 532, 1941.
121. SELYE, H., et HALL, C. E., Production of nephrosclerosis and cardiac hypertrophy in the rat by desoxycorticosterone acetate overdosage, *Am. Heart J.*, **27** : 338, 1944.
122. SELYE, H., HALL, O., et ROWLEY, E. M., Experimental nephrosclerosis prevention with ammonium chloride, *Lancet*, **248** : 301, 1945.
123. SELYE, H., et HEUSER, G., Fourth annual report on stress, *Acta*, Montréal, p. 60, 1954.
124. SELYE, H., et ROWLEY, E. M., Prevention of nephrosclerosis with methyltestosterone, *J. Urol.*, **51** : 439, 1944.
125. SELYE, H., et STONE, H., Role of sodium chloride in the production of nephrosclerosis by steroids, *Proc. Soc. Biol. and Med.*, **52** : 190, 1943.
126. SELYE, H., et STONE, H., Pathogenesis of the cardiovascular and renal changes which usually accompany malignant hypertension, *J. Urol.*, **56** : 399, 1946.
127. SHAW, J. H., et GREEP, R. O., Relationships of diet to the duration of survival, body weight and composition of hypophysectomized rats, *Endocrinology* **44** : 520, 1949.
128. SKELTON, F. R., On certain factors conditionning the action of the pituitary adrenal system, Pituitary adrenal function, A.A.A.S. Washington, p. 39, 1950.
129. SKELTON, F. R., et FORTIER, C., The influence or oral ascorbic acid administration on the adrenal cortical response to ACTH, *Can. J. Med., Sci.*, **29** : 100, 1951.
130. SMITH, P. E., The disabilities caused by hypophysectomy and their repair, *J.A.M.A.*, **88** : 158, 1927.
131. STARR, P., et ROSKELLY, R., A comparison of the effects of cold and thyrotrophic hormones on the thyroid gland, *Am. J. Physiol.*, **130** : 549, 1940.



132. STEEPLES, G. L., et JENSEN, H., Effect of the blood glucose level on the secretion of the adrenal cortex, *Am. J. Physiol.*, **157** : 418, 1949.
133. STEVENS, C. E., D'ANGELO, S. A., PASCHKIS, A. E., CANTAROW, A., et SUNDERMAN, F. W., The response of the pituitary-thyroid system of the guinea pig to low environmental temperature, *Endocrinology*, **56** : 143, 1955.
134. SVIRBELY, J. L., et SZENT-GYÖRGYI, A., Hexuronic acid as the antiscorbutic factor, *Nature*, **129** : 576, avril 1932.
135. SWINYARD, C. A., et BRUNER, H. D., Compensatory hypertrophy of the dog adrenal gland following unilateral adrenalectomy, *Endocrinology*, **26** : 886, 1940.
136. SYDNOR, K. L., et SAYERS, G., Blood and pituitary ACTH in intact and adrenalectomized rats after stress, *Endocrinology*, **55** : 621, 1954.
137. SZENT-GYÖRGYI, A., Observations on functions of peroxidase systems and chemistry of adrenal cortex : Description of a new carbohydrate derivative, *Biochem. J.*, **22** : 1387, 1928.
138. TEPPERMAN, J., ENGEL, F. L., et LONG, C. N. H., A review of adrenal cortical hypertrophy, *Endocrinology*, **32** : 373, 1943.
139. THÉRIEN, M., et DUGAL, L.-P., La nécessité de l'acide ascorbique pour l'acclimatation au froid du cobaye, *Rev. can. Biol.*, **6** : 548, 1947.
140. THÉRIEN, M., et DUGAL, L.-P., Excrétion urinaire d'acide ascorbique chez les rats et les cobayes exposés au froid, *Rev. can. Biol.*, **8** : 248, 1949.
141. THÉRIEN, M., LEBLANC, J., HEROUX, O., et DUGAL, L.-P., Effets de l'acide ascorbique sur plusieurs variables biologiques normalement affectées par le froid, *Canad. J. Res., Sect. E*, **27** : 349, 1949.
142. THIBAUT, O., Les facteurs hormonaux de la régulation chimique de la température des homéothermes, *Rev. can. Biol.*, **8** : 3, 1949.
143. THORN, G. W., JENKINS, D., LAIDLAW, J. C., GÄTZ, F. C., et REDDY, W., Response to adrenal cortex to stress in man, *Tr. A. Am. Physicians*, **66** : 48, 1953.

144. TYSLOWITZ, R., Effect of hypophysectomy on the concentration of ascorbic acid in the adrenals of the rat, *Endocrinology*, **32** : 103, 1943.
  145. UOTILA, U. U., The role of the cervical sympathetics in the regulation of thyroid and thyrotropic function, *Endocrinology*, **25** : 63, 1939.
  146. VENNING, E. H., HOFFMAN, M., et BROWNE, J. S. L., The extraction of cortin-like substances from human postoperative urine, *Endocrinology*, **35** : 49, 1944.
  147. WAUGH, W. A., et KING, C. G., The vitamin C activity of hexuronic acid from suprarenal glands, *Science*, **76** : 630, (déc.) 1932.
  148. WHIPPLE, G. H., et VAN SLYKE, D. D., Proteose intoxications and injury of body protein. III. Toxic protein catabolism and its influence upon non protein nitrogen partition of the blood, *J. Exper. Med.*, **28** : 213, 1918.
  149. WHITAKER, W. L., et BAKER, B. L., Inhibition of hair growth by the percutaneous applications of certain adrenal cortical preparations, *Science*, **108** : 207, 1948.
  150. WINTER, C. A., et EMERY, F. E., Compensatory adrenal hypertrophy in the rat as influenced by sex, castration, time and thyroidectomy, *Anat. Rec.*, **66** : 401, 1936.
  151. WOLF, O., et GREEP, R. O., Histological studies of thyroid gland of hypophysectomized rats exposed to cold, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, **36** : 856, 1936.
  152. ZONDEK, B., The inhibitory effect of follicular hormone on the anterior lobe of the pituitary gland, *Lancet*, **230** : 10, 1936.
  153. ZONDEK, B., Impairment of anterior pituitary functions by follicular hormone, *Lancet*, **231** : 842, 1936.
-

## ANALYSES

---

Arthur G. JAMES. **The role of radio-active isotopes in carcinoma of the maxillary antrum.** (Le rôle des isotopes radio-actifs dans le cancer de l'antre maxillaire.) *Am. J. Rönt.*, 77 : 415-420, (mars) 1957.

Le cancer du sinus maxillaire, rencontré plus fréquemment qu'aux autres sinus, est cependant assez rare ; il survient dans 0,35 pour cent de tous les cancers.

Ce cancer du sinus maxillaire fut au tout début traité chirurgicalement ; la première exérèse rapportée est celle de Wiseman en 1671. Dans la suite, on a utilisé la cautérisation et les radiations. Aujourd'hui, la méthode de choix employée pour traiter ce néoplasme est la chirurgie radicale suivie, si nécessaire, de radiothérapie par isotopes radio-actifs en moulage intracavitaire.

Douleurs, gonflement hémorragie et obstruction nasales sont les symptômes cardinaux du cancer antral. La douleur et le gonflement, premiers signes, varient avec la topographie de la tumeur. Non traité, le cancer évolue et envahit le maxillaire, l'orbite et la cavité nasale, parfois la base du crâne.

Un diagnostic histologique doit être posé avant tout traitement. Des radiographies appropriées démontreront l'extension de la masse tumorale et permettront le diagnostic différentiel parfois difficile avec une infection ou un mucocèle.

La radiothérapie a été pendant longtemps le seul mode de traitement avec des résultats plutôt décevants. On a aussi employé la radiothérapie préopératoire et postopératoire. Aujourd'hui la résection radicale est le traitement de choix ; si on ne peut tout enlever, on supplée par les radiations.

L'exérèse du maxillaire et parfois des régions environnantes laisse une cavité que l'on comble temporairement par un tampon vaseliné. Plus tard, on peut faire une plastie permanente avec une éponge de caoutchouc mou (*soft rubber sponge*).

Si toute la tumeur n'a pu être enlevée, si la marge d'excision n'est pas suffisante, les radiations intracavitaires semblent tout indiquées. Dès que la guérison de la plaie est suffisante, quelques jours après l'opération, on insère un moulage de plastique ou de caoutchouc sur la surface duquel on implante des isotopes radio-actifs. Ce moulage est laissé en place le nombre de jours nécessaires à une dose suffisante.

Les isotopes sont préférés au radium et au radon, car ils sont d'un maniement moins dangereux et donnent une irradiation plus homogène.

Les isotopes utilisés sont le cobalt 60 (demi-vie de 5,3 ans) l'or 198 (demi-vie de 2,7 jours), et l'iridium 192 (demi-vie de 72 jours).

L'auteur rapporte un cas traité par chirurgie et iridium 192 avec une dose tumorale de 5 100 r.

En conclusion, le cancer du sinus maxillaire est rarement diagnostiqué au début ; lorsque les patients consultent, il y a souvent destruction osseuse. Au début, la chirurgie radicale suivie de plastie est la méthode de choix. S'il y a extension, la thérapie par les isotopes en moulage intracavitaire s'avère un bon adjuvant.

Robert LESSARD

**G. BOURIN et J. BARBIZET. La place de la corticothérapie dans le traitement de la méningite tuberculeuse. *La Presse médicale*, 64 : 2, (4 janvier).**

Les auteurs font part des résultats qu'ils ont obtenus de l'association de la corticothérapie à la chimiothérapie chez onze malades atteints de méningite tuberculeuse à différentes phases évolutives de la maladie.

En général, les résultats paraissent des plus favorables. L'action des stéroïdes corticaux s'est manifestée sur l'état clinique des malades par la disparition rapide du coma et de la torpeur, avec retour rapide à un psychisme normal ; sur l'état biologique, normalisation du liquide céphalo-rachidien, chute du taux des cellules et de la protéinorachie. Les effets ont porté particulièrement sur le blocage du liquide céphalo-rachidien par l'action de stéroïdes sur les arachnoïdes spinales et basillaires ; ces effets ont surtout été frappants par l'emploi de l'hydrocortisone et de la cortisone par voie intrarachidienne. L'action de la corticothérapie s'est aussi fait sentir sur la réduction des séquelles d'ordre neurologique. Enfin, il semble que la corticothérapie a pu, dans certaines formes graves de méningite tuberculeuse, renverser le pronostic ; certains malades, voués à une mort certaine, se sont acheminés rapidement vers la guérison.

Outre les incidents ou accidents bien connus, d'ordre biologique, digestif et psychique, rencontrés au cours de la corticothérapie, les auteurs ont noté quelquefois la diffusion d'un processus infectieux surajouté (otite, septicémie, etc.). Ces accidents infectieux ont pu être combattus efficacement dans tous les cas par un traitement antibiotique intensif. L'extension des lésions tuberculeuses associées (pulmonaire, osseuse)

a pu être jugulée par une chimiothérapie bien conduite. La plupart des échecs ont pu être attribués sans conteste à l'application trop tardive de la thérapeutique tant chimique qu'hormonale.

Les stéroïdes corticaux ont une action tissulaire directe. Employés seuls, en l'absence d'antibiotiques, ils aggravent les lésions tuberculeuses. Associés à la chimiothérapie, ils inhibent les processus exsudatifs, freinent les proliférations conjonctives qui s'opposent à la pénétration des antibiotiques au contact des bacilles. Les stéroïdes corticaux ont une action certaine sur les lésions exsudatives à la phase histologique initiale de la réaction tissulaire à l'invasion tuberculeuse, à ce stade ils ont le maximum d'action ; ils paraissent tout à fait inefficaces sur les séquelles témoins de lésions cicatricielles. Il en ressort donc que le traitement chimiothérapique ne saurait être efficace qu'à la condition expresse d'être le plus précoce possible. L'association précoce de la corticothérapie, administrée à petites doses, limite les réactions exsudatives, empêche la formation de dépôts fibreux, l'encapsulation des bacilles de Koch, ceux-ci deviennent alors accessibles aux antibiotiques.

La corticothérapie ne semble pas indiquée dans tous les cas. Il n'y a pas de doute que la chimiothérapie précoce a donné et donne encore d'excellents résultats, elle a pu amener un pourcentage élevé de guérisons sans séquelles tant chez l'enfant que chez l'adulte ; dans ces cas, la corticothérapie n'est pas utile. Par contre, l'hormonothérapie se montrera fort utile dans les cas traités tardivement ou secondairement aggravés. Elle sera tout indiquée dans les formes comateuses, dans les formes avec hyperalbuminose persistante ou avec blocage rachidien, dans les formes avec paralysie des nerfs crâniens.

Dans les formes comateuses, on administrera la cortisone *per os* à laquelle on associera l'ACTH à la dose de 10 mg en perfusions intraveineuses, poussées lentement (en huit heures) ; administration quotidienne pendant dix à quinze jours. Plusieurs séries de perfusions pourront être faites.

Dans l'hyperalbuminose persistante, il y aura lieu d'associer à la cortisone *per os* ou l'ACTH intraveineux des injections de 10 mg d'hydrocortone intrarachidiennes tous les deux jours (séries de 8 à 12 injections). Dans les formes avec paralysie des nerfs crâniens, l'ACTH intraveineux et l'hydrocortone intrarachidienne ont pu donner de bons résultats à condition d'être administrés très précocement.

La cortisone *per os*, l'ACTH intraveineux, l'hydrocortone intrarachidienne, constituent, semble-t-il, un traitement d'appoint de la méningite tuberculeuse. On recourra à la corticothérapie chaque fois que la chimiothérapie ne se sera pas montrée pleinement efficace, n'aura pas amené une rapide amélioration clinique et histologique. Il importe donc de suivre attentivement les effets du traitement antituberculeux et d'associer l'hormonothérapie en temps opportun. Celle-ci sera d'autant plus efficace qu'il s'agira de lésions jeunes. Ainsi, on pourra espérer améliorer encore le pourcentage des guérisons de la méningite tuberculeuse et aussi réduire le nombre et l'importance de ses séquelles.

Honoré NADEAU

PASTEUR-VALLERY-RADOT, Cl. LAROCHE, P. MILLIEZ et G. LARUE. **Résultats du traitement de la néphrose lipéidique par l'hydrocortisone.** *La Presse médicale*, 64 : 381, (29 février) 1956.

L'ACTH et la cortisone ont été employés avec quelque succès dans le traitement de la néphrose lipéidique. Dans 70 pour cent des cas, les résultats immédiats se sont montrés favorables ; ils se sont manifestés par une augmentation de la diurèse, la fonte des œdèmes, la diminution ou la disparition de l'albuminurie et une amélioration du déséquilibre lipido-protidique du sérum. Les résultats éloignés paraissent moins encourageants. En général, le traitement hormonal ne semble pas modifier l'évolution habituelle de la maladie. Les rechutes apparaissent dans les deux tiers des cas ; la proportion de guérison ne semble pas modifiée par l'emploi de l'ACTH et de la cortisone.

Les auteurs rapportent les résultats qu'ils ont obtenus de l'emploi de l'hydrocortisone dans onze cas de néphrose lipéidique. La médication a été administrée par voie buccale. La dose initiale a été de 50 à 300 mg par jour ; dans certains cas, cette dose a été maintenue pendant sept à onze jours ; dans d'autres cas, cette dose a été diminuée progressivement et le traitement a été plus prolongé. En même temps, les malades étaient soumis à un régime déchloruré strict ; ils recevaient 2 gr de chlorure de potassium par jour et un antibiotique, en particulier la chloromycétine.

Dans trois cas on nota une disparition rapide des œdèmes, de l'albuminurie et du déséquilibre lipido-protidique du sérum ; ces malades étaient considérés comme guéris deux, trois et six mois après la cessation du traitement. Chez trois autres malades, la crise polyurique apparut précocement avec fonte des œdèmes, mais il y eut rechute en moins de quatre mois après la fin du traitement. Enfin, on enregistra cinq échecs ; dans un cas, les doses d'hydrocortisone paraissent avoir été nettement insuffisantes ; dans trois autres cas, il s'agissait de glomérulo-néphrites avec syndrome néphrosiques qui n'ont pas réagi au traitement. Le cinquième malade est mort subitement, quelques jours après la cessation du traitement ; cependant les recherches anatomiques ont montré qu'il s'agissait bien d'une néphrose lipéidique pure.

L'effet le plus constant de la corticothérapie est la crise urinaire qui entraîne la disparition des œdèmes. Avec l'ACTH et la cortisone, la crise polyurique apparaît dans les trois jours qui suivent l'arrêt du traitement et même vers le huitième ou neuvième jour de la cure ; il y a toujours réduction de l'albuminurie. Avec l'hydrocortisone, la crise urinaire est apparue du troisième au cinquième jour après le début du traitement ; elle a duré deux à trois jours, puis s'est maintenue régulière à des taux plus élevés que ceux qui existaient avant le traitement. Il semble bien que l'hydrocortisone possède une action diurétique plus élevée que celle de l'ACTH et de la cortisone. L'albuminurie est disparue complètement dans deux cas, dans les autres cas elle s'est abaissée au-dessous d'un gramme au litre. Tous les malades qui ont conservé de

l'albuminurie ont fait des rechutes plus ou moins rapides. L'élévation du taux protidique sanguin est toujours plus tardive que la diminution de l'albuminurie ; elle se produit parfois plusieurs mois après la fin du traitement. Dans la grande majorité des cas (11 sur 13), on observa une baisse notable de la lipidémie ; cette baisse se fait sentir même si le traitement ne modifie pas la diurèse et l'albuminurie.

L'hydrocortisone peut agir dans les cas où l'ACTH s'est montrée inefficace et réciproquement ; en cas d'échec, il convient donc d'essayer l'ACTH et réciproquement.

L'hydrocortisone semble présenter des avantages sur l'ACTH et la cortisone dans le traitement de la néphrose lipodique. Elle provoquerait une crise polyurique plus précoce et plus marquée, évitant ainsi les poussées oedémateuses et hypertensives qui surviennent parfois en cours de traitement par l'ACTH ; son action sur la lipidémie paraît plus constante. Enfin, l'hydrocortisone paraît la médication de choix de la néphrose lipodique, lorsqu'on veut prolonger le traitement pendant plusieurs semaines.

Honoré NADÉAU

Harold L. ISRAEL et Herman BEERMAN. **Milestones in dermatology.** (Les étapes dermatologiques.) **The sarcoid reaction.** (La réaction sarcoïdique.) *Excerpta Medica*, 10 : (janvier) 1956.

Il faut, tout d'abord, faire une distinction nette entre la réaction sarcoïdique et la sarcoïdose.

La sarcoïdose est une maladie systémique d'origine inconnue. Un diagnostic sûr de cette affection ne doit être fait qu'après mise en évidence de lésions sarcoïdiques histologiques, qu'après preuve d'évolution systémique et après exclusion, à l'aide de tous les moyens connus, des autres maladies qui peuvent simuler la sarcoïdose.

Il faut tenir compte que les lésions sarcoïdiques qui apparaissent chez les malades souffrant de sarcoïdose ne peuvent être différenciées histologiquement avec certitude de certains nodules épithélioïdes observés dans certaines formes de tuberculose, d'histoplasmose ou de granulomes ou béryllium. Seuls des examens bactériologiques, mycologiques et chimiques répétés peuvent permettre de reconnaître ces divers types de réaction sarcoïdique.

La réaction sarcoïdique serait formée par un agrégat de cellules épithélioïdes avec peu ou pas de nécrose, par des cellules géantes multinucléées, souvent par des particules calcifiées ou par des corps astéroïdes. Des tubercules sarcoïdiques ont été trouvés dans presque tous les organes ou tissus de l'organisme. On en a trouvé dans la sarcoïdose dont l'origine demeure inconnue, dans la tuberculose, l'histoplasmose, la syphilis, la lèpre, certaines maladies parasitaires ou à virus. Le béryllium, le quartz et la silice peuvent aussi occasionner des lésions sarcoïdiques. On a même décelé les mêmes lésions dans des ganglions de relais d'un cancer pulmonaire ou abdominal.



Certains organes présentent plus souvent que d'autres une réaction sarcoïdique. La formation de tubercules épithélioïdes dans le foie peut être la conséquence de la tuberculose, de la brucellose, de la mononucléose infectieuse et même de l'hépatite à virus. Les auteurs sont d'avis qu'il n'existe pas de terrain sarcoïdique et que la réaction de Kveim n'a rien de spécifique.

D'après eux, la réaction sarcoïdique est une réponse réticulo-endothéliale torpide aux phospholipides, que ceux-ci soient d'origine interne ou externe. Un grand nombre d'agents animés ou inertes peuvent produire la réaction. La réaction ne semble pas plus en rapport avec l'individu qu'avec l'irritant.

Les variations histologiques sont insuffisantes pour faire suspecter l'étiologie de la réaction sarcoïdique qui demeure, encore aujourd'hui, du domaine de l'inconnu.

Émile GAUMOND

J. D. SUBTELNY et H. KÆPP-BAKER. **The significance of adenoid tissue in velopharyngeal function** (Rôle du tissu adénoïdien dans la fonction vélopharyngée.) *Plastic and Reconstructive Surg.*, **17** : 235, (mars) 1956.

Par des radiographies et des tomographies en série, les auteurs ont étudié chez le sujet normal l'aspect du tissu adénoïdien par rapport aux contours de la cavité pharyngée et du palais mou. Le volume des adénoïdes variable avec l'âge, atteignant un maximum vers 9 ou 10 ans chez certains, 14 à 15 ans chez d'autres, est sujet à de nombreuses variations individuelles. Des clichés postopératoires montrent l'élargissement de la filière après adénoïdectomie et les modifications du jeu musculaire vélique indispensable pour clore cette cavité en phonation. Cette adaptation se fait en général rapidement chez le sujet normal. Par contre, chez l'enfant atteint de division palatine, l'adénoïdectomie est le plus souvent contre-indiquée car le voile ne peut s'adapter à ce changement brutal du diamètre pharyngée. L'atrophie physiologique progressive est en général bien compensée, surtout si l'on fait pratiquer une gymnastique vocale intensive pendant cette période, chez les enfants atteints d'une fente palatine.

Louis ROYER

---



## REVUE DES LIVRES

---

**Le traitement de la maladie de Hodgkin**, par Georges MARCHAL, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin de l'Hôpital Tenon, et Lucien MALLET, radiologiste honoraire des Hôpitaux de Paris et Gérard DUHAMEL, médecin assistant des Hôpitaux de Paris. Bibliothèque de thérapeutique médicale, directeur : professeur Raymond TURPIN. Un volume in-8° de 116 pages avec 27 figures dans le texte et hors-texte (1956) : 1 400 fr. G. Doin & Cie, éditeurs, 8 place de l'Odéon, Paris (VI<sup>e</sup>).

Avec les leucémies la maladie de Hodgkin constitue la majeure partie des hémopathies malignes, et sa fréquence croissante pose d'impérieux problèmes thérapeutiques.

Presque toujours palliatif, le traitement de la maladie de Hodgkin a néanmoins bénéficié de nombreux progrès, qui permettent d'allonger les survies, en améliorant la durée et la qualité des rémissions.

A la classique radiothérapie, qui conserve sa primauté, sont venus s'adjoindre les isotopes radio-actifs, les dérivés de l'ypérite et l'hormonothérapie, pour ne citer que les principales modalités d'un traitement sans cesse remanié. Leurs combinaisons et leur alternance obtiennent des réactivations thérapeutiques et freinent la tendance évolutive de la maladie.

Dans les cas encore trop rares où le diagnostic d'une adénopathie initiale et isolée est posé très précocement (et il faut souligner l'intérêt de l'adénogramme pour ce dépistage), l'exérèse réalise le seul espoir d'une guérison radicale.

Ces nouvelles armes thérapeutiques, souvent fort actives, réclament toutefois des indications précises ainsi qu'une application prudente et raisonnée.

L'exposé qu'en font les auteurs est basé sur une expérience personnelle de 25 ans et s'appuie sur leur statistique de 150 cas.

Il est précédé d'un rappel des éléments du diagnostic, et suivi d'un chapitre des applications selon les diverses formes cliniques de la maladie.

Il rappellera au praticien l'intérêt primordial d'un diagnostic rapide et sans ambiguïté, qui guide toute la conduite du traitement et commande le pronostic.

**Les constipations et leur traitement**, par A. LAMBLING, médecin des Hôpitaux de Paris, et J. SOULLARD, ancien chef de clinique à la Faculté de médecine de Paris. Bibliothèque de thérapeutique médicale, directeur : professeur Raymond TURPIN. Un volume de in-8° de 190 pages avec 13 figures dans le texte et 15 planches en noir et en couleurs hors-texte (1956) : 2 200 fr. G. Doin & Cie, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VI<sup>e</sup>).

Cette monographie sur la constipation fait partie de la Bibliothèque de thérapeutique médicale, dirigée par le professeur Turpin. C'est dire son intérêt pratique pour les médecins.

Cependant le traitement de la constipation qui n'est jamais symptomatique et qui se réduit rarement à la simple médication laxative exige une connaissance étendue de la physiopathologie digestive et une enquête clinique débordant son objet pour s'élargir dans le cadre même de la pathologie générale : ainsi un formulaire de recettes pour soigner ne peut être que le point final d'une longue étude, et, comme l'arbre se juge aux fruits, doit refléter la valeur des laborieuses démarches de l'esprit qui l'ont précédé.

C'est dans cette atmosphère que les auteurs ont traité *Les constipations et leur traitement*.

Un substantiel rappel de *physiologie colique* y précède l'examen du *constipé* dont tous les temps cliniques et paracliniques sont exposés. Le laboratoire y a sa place, des planches en couleur de B. Goiffon résumant l'essentiel de la *biologie fécale*. Les diverses variétés de constipation sont exposées, classées selon un plan original essentiellement clinique. Après un exposé des diverses causes de *constipation passagère*, les auteurs traitent la *constipation-symptôme*, récente, révélatrice d'organocité. Ils l'opposent à la *constipation-maladie*, ou constipation habituelle, trouble de comportement colique, objet principal de leur étude. Cette constipation habituelle peut être monosymptomatique, *solitaire*, et due souvent à la dyschésie rectale. Mais elle est fréquemment *accompagnée* de faits pathologiques qui la causent, l'accompagnent ou la compliquent : anomalies morphodynamiques du colon colite, manifestations de voisinage ; ces faits sont soumis à une étude critique de leurs rapports réels avec la constipation et de leur incidence thérapeutique. *Les manifestations générales* sont le prétexte d'une revue pathogénique et d'un essai pour situer la constipation dans la pathologie à la lumière des concepts modernes.

*La dyschésie de l'enfance, la constipation du vieillard, les fécalomes* sont étudiés, de même que l'action des *cures thermales*. *La pharmacologie*

des diverses médications n'a pas été négligée mais celle des purgatifs a été précédée d'une étude physiopathologique illustrant leur habituelle nocivité.

Les divers aspects *psycho-somatiques* de la constipation font l'objet d'un important chapitre qui contient aussi le point de vue psychanalytique.

Des *formulaires tragiques*, un *index alphabétique* détaillé, une *bibliographie* complètent cet ouvrage, abondamment illustré de radiographies et de *schémas de physiopathologie*.

### **Les examens oto-rhino-laryngologiques en neurologie**, par J.

LEMOYNE. Préfaces par les professeurs D. PETIT-DUTAILLIS et A. AUBIN. Un volume de 342 pages, avec 73 figures (14,3 × 20,7) : 2 000 fr. Masson et Cie, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI<sup>e</sup>).

Nombreux sont les problèmes posés simultanément au neurologue et au spécialiste oto-rhino-laryngologiste. Leur étude fait l'objet essentiel de cet ouvrage.

Le docteur Jacques Lemoyne était particulièrement désigné, par son expérience acquise comme oto-rhino-laryngologiste à la clinique neurochirurgicale de la Pitié, pour présenter un livre embrassant tous les examens que l'oto-rhino-laryngologiste peut être amené à pratiquer pour éclairer et compléter les données de l'examen neurologique.

Écrit surtout peut-être pour les oto-rhino-laryngologistes, ce manuel tentera de reculer pour eux les limites du domaine déjà passionnant de leur spécialité. Mais il doit aussi faciliter aux neurologues l'interprétation des renseignements tirés des examens spécialisés.

L'ouvrage est essentiellement clinique. Les rappels anatomiques et physiologiques sont succincts, juste suffisants pour permettre de donner toute leur valeur pathogénique et diagnostique aux symptômes décrits. Trois chapitres divisent le précis : l'oreille ; les fosses nasales ; le pharynx et le larynx. Dans chaque chapitre, partant d'abord du symptôme, l'auteur place le spécialiste devant le problème étiologique qui doit lui permettre de remonter à la cause nerveuse, périphérique ou centrale ; puis, supposant l'affection neurologique connue, il en étudie les répercussions dans le domaine oto-rhino-laryngologique.

Comme le dit dans sa préface le professeur Petit-Dutailis : « Ce livre . . . a le mérite d'être essentiellement vécu par un oto-rhino-laryngologiste imprégné de culture neurologique et de porter la marque d'un esprit très didactique en même temps que pratique. Par la clarté de l'exposé, les schémas très démonstratifs qui illustrent son texte, l'auteur a su rendre accessibles même au praticien non initié, les problèmes parfois ardues dont il traite . . . »

« Ce livre très utile ne peut qu'être très bien accueilli par le public médical, qu'il s'agisse du neurologue, du neuro-chirurgien, ou de l'ophtalmologiste, tout autant que du médecin praticien. »

## GRANDES DIVISIONS DE L'OUVRAGE

I. *Les examens de l'oreille en neurologie.* Voie cochléaire. Voie vestibulaire. Diagnostic d'un symptôme. Troubles cochléo-vestibulaires dans certaines affections neurologiques. — II. *Les examens des fosses nasales et du cavum.* Innervation des fosses nasales. Exploration de la sensibilité nasale. Diagnostic d'un symptôme. Examen des fosses nasales et du cavum dans certaines affections neurologiques. — III. *Pharynx et larynx.* Exploration de la sensibilité et de la motricité. Diagnostic des paralysies du larynx associées ou non à des paralysies de la langue, du voile et du pharynx. Troubles pharyngo-laryngés rencontrés dans certaines maladies du système nerveux. — Index

**La pneumostratigraphie**, par P. BÉTOULIÈRES et H. LATOUR, professeurs agrégés à la Faculté de médecine de Montpellier, avec la collaboration de R. PALEIRAC et M. PÉLISSIER, chefs de laboratoire de radiologie. Préface des professeurs G. GIRAUD et P. LAMARQUE. Un volume de 166 pages, avec 86 figures (17 × 25). *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI<sup>e</sup>).

La pneumostratigraphie, méthode radiologique nouvelle et de mise au point récente, est déjà d'une utilisation très large. Sa rapide diffusion tient au fait qu'elle est venue donner une solution, d'ailleurs susceptible d'ajustements de détail, à toute une série de problèmes radiologiques.

Elle est placée au point de jonction de deux méthodes d'analyse chères aux pays de langue latine : utilisation, à fin de création de contrastes nouveaux par leur qualité et leur situation périviscérale, de la diffusion de gaz dans les tissus cellulaires (pneumorétropéritoine, pneumomédiastin, pneumo-encéphale) ; étude détaillée des structures dans les plans de coupe successifs, éliminant les images parasites de brouillage des plans voisins, fournie par la tomographie ou stratigraphie.

La pneumostratigraphie apporte les fruits de cette union intime des deux techniques, et ses résultats dépassent largement ceux, déjà remarquables, apportés par chacune. Son avènement marque une étape importante dans la ligne des progrès incessants de l'exploration radiologique.

Comme le précisent dans leur préface les professeurs Giraud et Lamarque : « La pneumostratigraphie enrichit le diagnostic clinique ; elle guide le médecin, elle augmente sa sécurité avant tout cathétérisme vasculaire, elle l'aide à préciser les indications opératoires, elle éclaire le chirurgien sur les conditions techniques qui lui seront offertes, en particulier lorsqu'il s'agit pour lui de s'attaquer à une sténose isthmique de l'aorte ou à une malformation cardio-vasculaire ; elle apporte d'utiles renseignements sur le volume d'une tête ou d'un corps pancréatique, sur la qualité d'une « atmosphère » périrénale, sur la répartition des adénomégalias dirigeant ainsi des applications radiothérapiques. Et ce ne sont là que quelques exemples pris entre bien d'autres. »

Les auteurs de cette monographie collaborent depuis plusieurs années au laboratoire central de radiologie et à la Clinique médicale B du centre

hospitalier régional de Montpellier. Après avoir établi et colligé une profusion de documents cliniques et radiologiques, ils ont pu établir la synthèse qu'ils offrent en guide au praticien, et que justifie amplement la richesse et l'importance pratique de ces acquisitions nouvelles.

L'étude s'attache donc à définir la place, l'étendue et les limites de la pneumostratigraphie ; à décrire les techniques qu'elle met en œuvre ; à exposer et illustrer les résultats qu'elle donne.

Elle intéresse surtout les électroradiologistes, les chirurgiens et les cardiologues, mais aussi, par les multiples directions où la méthode peut être utilisée, la plupart des spécialistes.

#### DIVISIONS DE L'OUVRAGE

Préface. — Introduction. — Place, domaine et limite de la pneumostratigraphie. — Technique. Création du contraste gazeux. Prise des stratigrammes. — Pneumostratigraphie médiastinale : normale ; pathologique. — Pneumostratigraphie sous-diaphragmatique : normale ; pathologie. — Gynécographie et pneumostratigraphie pelvienne. — Pneumostratigraphie cervicale. — Pneumostratigraphie encéphalique et médullaire. — Les domaines particuliers et localisés de la pneumostratigraphie : pneumostratigraphie orbitaire ; articulaire. — Bibliographie.

**Surgery, principles and practice**, par J. Garrott ALLEN, M.D., Henry N. HARKINS, M.D., Ph.D., Carl A. MOYER, M.D., et Jonathan E. RHOADS, M.D., D.Sc., un volume de 1 495 pages, avec 623 figures, *J. B. Lippincott Company*, Philadelphie et Montréal, 1957.

Ce nouveau manuel de chirurgie écrit la collaboration de trente-deux professeurs représentant les principales écoles américaines nous donne une excellente synthèse de l'enseignement chirurgical tel qu'il se fait actuellement aux États-Unis.

Dans la préparation de ce manuel, les éditeurs se sont proposé divers objectifs que nous pouvons résumer de la façon suivante :

1° Préparer un manuel de chirurgie qui insisterait sur les connaissances fondamentales apportées par la physiologie, l'anatomie, la biochimie et la pathologie ;

2° Pourvoir en un seul volume à une introduction à la chirurgie générale et aux spécialités chirurgicales (gynécologie, neuro-chirurgie, orthopédie, chirurgie pédiatrique, chirurgie thoracique et urologie) à l'exception de l'ophtalmologie et de l'oto-rhino-laryngologie qui sont mieux traitées dans des ouvrages spécialisés ;

3° Encourager la largeur d'esprit et stimuler la recherche par une conception de la chirurgie qui insiste sur le fait que la chirurgie est à la fois un art et une science et que celui qui a acquis cette arme ne peut plus se dispenser d'étudier ;

4° Insister sur les développements de la chirurgie contemporaine spécialement dans les domaines de la chirurgie cardiaque, vasculaire et militaire ;

5° Dégager les principes plutôt que de se concentrer sur la description de fins détails ;

6° Bien exposer les principes physiologiques de base de façon à ce que le médecin-résident y trouve une documentation appropriée en tout ce qui concerne les soins non opératoires : équilibre ionique, choc, transfusion sanguine, nutrition, comptant bien qu'il apprendra les techniques surtout par l'observation et par l'expérience ;

7° Discuter des avantages et des inconvénients d'un grand nombre d'interventions chirurgicales pour plusieurs maladies.

Le livre est abondamment illustré, comprend de nombreuses références et nous ne pouvons que le recommander fortement aux étudiants et chirurgiens qui désirent un manuel à la page reflétant l'évolution actuelle de la chirurgie aux États-Unis d'Amérique.

**An atlas of diseases of the eye**, compilé par E. S. PERKINS, M.B., F.R.C.S., et Peter HANSELL, M.R.C.S., F.R.P.S., de l'Institut d'ophtalmologie de l'université de Londres. Un livre de 86 pages dont 43 planches en couleur, *Little, Brown & Company*, Boston, 1957.

Sir Stewart Duke-Elder qui a écrit la préface de ce magnifique atlas rappelle à bon droit que les images cliniques recueillies au cours des stages et de l'internat dans les hôpitaux tendent à s'estomper à mesure que les spécialités se succèdent les unes aux autres et surtout que le médecin est pris par les exigences de la clientèle. Cette observation est particulièrement vraie pour un sujet comme l'ophtalmologie souvent traitée rapidement dans la plupart des écoles de médecine dont le curriculum déborde de sujets qui peuvent sembler avoir un intérêt immédiat plus important. Il n'en reste pas moins que le praticien doit pouvoir distinguer les affections bénignes de celles qui pourraient être plus sérieuses et que le spécialiste en diverses disciplines doit souvent recourir aux fonds d'œil pour l'aider dans l'établissement du diagnostic et du pronostic d'un grand nombre de maladies systémiques.

Cet atlas des maladies de l'œil présente une synthèse de l'ophtalmologie qui sera de la plus grande utilité à l'étudiant en médecine, au praticien de même qu'aux spécialistes en diverses disciplines. L'illustration est particulièrement soignée et les 43 planches présentent chacune une moyenne de 5 figures dont la quasi totalité est en couleur et dont plusieurs, surtout lorsqu'il s'agit du fond d'œil, sont accompagnées de schémas qui en facilitent grandement l'interprétation. Chacune de ces planches est accompagnée d'un texte qui présente sous une forme condensée mais non moins complète les faits saillants de l'étiologie, de la pathogénie, du diagnostic différentiel et du traitement de chacune des affections illustrées.

Le livre est divisé en cinq parties qui traitent respectivement des sujets suivants :

- 1° Les paupières et l'orbite ;
- 2° La conjonctive et la cornée ;
- 3° L'uvéa, le cristallin ;
- 4° Le fond d'œil dans les maladies systémiques ;
- 5° Le fond d'œil dans les maladies de l'œil.

Nous ne pouvons donc que recommander fortement cet excellent atlas tant à l'étudiant en médecine qu'au praticien général et à tous les spécialistes qui peuvent être intéressés aux maladies de l'œil et surtout à la connaissance du fond d'œil.

**Traitement de l'athéro-sclérose.** *Bases physiologiques et expérimentales*, par Jacques LÉPER, médecin des hôpitaux de Paris. Bibliothèque de thérapeutique médicale ; directeur : professeur Raymond TURPIN. Un volume in-8° de 134 pages, avec figures (1955) : 950 fr.\* G. Doin et Cie, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VI<sup>e</sup>).

Avant d'envisager le traitement, l'auteur définit l'athéro-sclérose qu'il ne faut pas confondre avec la sénescence et précise son étiologie et son mécanisme.

Ainsi, dans un premier chapitre, il donne les caractéristiques anatomiques permettant de la différencier des autres artériopathies chroniques.

Ensuite il passe en revue les différentes données étiologiques, biochimiques et expérimentales qui éclairent la pathogénie de cette affection et il insiste surtout, chemin faisant, sur la valeur, au plan expérimental, des multiples thérapeutiques qui ont été proposées. Le lecteur sera donc mieux préparé à comprendre les moyens d'action et l'activité respective des médications employées.

Dans le chapitre consacré au traitement, l'auteur envisage tout d'abord la thérapeutique générale de l'athéro-sclérose et ensuite les indications propres à chacune des localisations vasculaires principales, c'est-à-dire suivant que l'atteinte siège au niveau des artères des membres inférieurs, des coronaires ou des artères cérébrales.

En résumé, le praticien trouvera dans ce livre une réponse aux nombreuses questions que pose la maladie.

---

\* Prix à diminuer de 4%.



## **CHRONIQUE, VARIÉTÉS ET NOUVELLES**

---

**Le docteur Louis-Philippe Roy, vice-président du Collège royal**

---

Le docteur Louis-Philippe Roy, m.d. 1931, Laval, vient d'être élu vice-président du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada pour l'année 1957-58. Le docteur Roy est chef du Service d'orthopédie à l'Hôtel-Dieu de Québec, chargé d'un cours de pathologie chirurgicale et professeur agrégé à la Faculté de médecine.

---

### **Journée médicale de l'Hôpital Laval**

---

Le samedi 26 octobre dernier, l'Hôpital Laval a organisé toute une journée médico-chirurgicale non seulement pour les médecins de cette institution, mais aussi pour ceux de la Société médicale des Hôpitaux universitaires et de tous les médecins qui pratiquent la médecine dans le district.

Cette journée médico-sociale comportait, le matin, des conférences départementales, des séances opératoires et des démonstrations expérimentales : c'est ainsi que l'on a vu opérer chez l'homme et chez l'animal des lésions cardiaques avec application de toutes les méthodes modernes les plus avancées, y compris la circulation extracorporelle. Pendant ce temps, les épouses des médecins étaient invitées à un tour de ville et à une visite de la Citadelle militaire.

Après un buffet froid offert par les Religieuses de l'Hôpital Laval, il y eut, dans l'après-midi, deux séances de travaux scientifiques sous la



présidence du docteur Alphonse L'Espérance, directeur médical de l'hôpital. Voici le programme détaillé :

2 h. 00 p.m. :

Mot de bienvenue : docteur A. L'Espérance, directeur médical.

1. *L'infection tuberculeuse chez l'enfant* : docteur Camille LESSARD.

2. *Le traitement médical de la tuberculose pulmonaire* : docteurs R. DESMEULES, R. DION et F. MOISAN.

3. *Résultats du traitement de la méningite tuberculeuse* : docteur C.-H. DORVAL.

4. *Le traitement actuel de la tuberculose osseuse* : docteur Jean LEMIEUX.

5. *Bronchographie et maladies pulmonaires* : docteur J. HALLÉ, L. MONTMIGNY et G. PARADIS.

3 h. 30 p.m. à 3 h. 45 p.m. :

#### INTERMISSION

3 h. 45 p.m. :

6. *La chirurgie pulmonaire au service du médecin praticien* : docteur Jean-Marie LEMIEUX.

7. *Cathétérisme cardiaque* : docteur Marcel BILODEAU.

8. *Indications opératoires dans les maladies cardiaques congénitales* : docteur Maurice BEAULIEU.

9. *Indications opératoires dans les maladies cardiaques acquises* : docteur Guy DROUIN.

10. *Le cœur artificiel* : docteur J.-A. GRAVEL.

Pendant ce temps, les femmes étaient invitées à un thé-spectacle au restaurant de la Porte Saint-Jean et, le soir, il y eut grand dîner au Château-Frontenac.

#### Don du laboratoire Nativelle à la Faculté de médecine

Le laboratoire Nativelle, de Paris, a fait parvenir à Rougier, Inc., deux exemplaires d'un disque sur l'auscultation cardiaque publié par le professeur Jean Lenègre, assisté des docteurs Bertrand Coblentz et Jean Himbert.

Il s'agit d'un disque 33 tours, longue durée, dont la face recto donne : les bruits normaux, les modifications de bruit, les rythmes à trois temps anormaux ; et la face verso : les souffles et frottements péricardiques et une récapitulation. Les commentaires sont du professeur Lenègre, en langue française.

Le président de Rougier, Inc., M. Jean Lanctôt, a offert un de ces deux exemplaires à la Faculté de médecine pour fins d'enseignement.

---

« *Canadian Journal of Surgery* » — *Journal Canadien de chirurgie*

---

La publication de cette nouvelle revue médicale répond à un rêve depuis longtemps caressé par plusieurs chirurgiens du Canada de posséder un journal national dans lequel ils pourraient publier leurs travaux originaux. La publication de ce périodique fut rendue possible grâce à la collaboration de l'Association médicale du Canada qui a généreusement offert les services de son personnel de rédaction et souscrit les déboursés initiaux. Le comité éditorial est formé des professeurs de chirurgie des douze Facultés de médecine du Canada sous la présidence du docteur R. M. Janes, de Toronto. La publication de la revue se fera sous la direction générale de l'éditeur du *Canadian Medical Association Journal*.

Le *Journal canadien de chirurgie* publiera des articles originaux, des histoires de cas, des éditoriaux et une revue des livres dans les deux langues officielles du Canada : le français et l'anglais. Les articles originaux en anglais seront suivis d'un résumé rédigé en français et vice-versa. De plus, une section historique publiera des articles originaux sur l'histoire de la chirurgie au Canada.

On pourra juger de l'intérêt de la revue en consultant le sommaire du premier numéro qui paraissait le 1<sup>er</sup> octobre 1957 :

*Section historique :*

Francis J. Shepberd, par H. E. MACDERMOT, de Montréal.

*Articles originaux :*

*Staphylococcal infections in surgical units*, par J. C. COLBECK et W. H. SUTHERLAND, de Vancouver, C.B.

*Meckel's diverticulum*, par R. M. WANSBROUGH, S. THOMSON et R. G. LECKEY, de Toronto.

*Considérations sur 50 cas de gastrectomie totale dans le traitement du cancer avancé de l'estomac*, par F. ROY, E. BEAUDRY, et O. L'ESPÉRANCE, de Québec.

*An evaluation of the management of fractures through the middle third of the humerus*, par J. C. KENNEDY et J. K. WYATT, de London, Ontario.

*Open reduction of Bennett's fracture*, par F. P. DEWAR et W. R. HARRIS, de Toronto.

*An examination of the biliary system with cholografin (a surgical-radiological correlation) — A preliminary report*, par L. R. HARNICK, S. A. PIPER et O. V. GRAY, de Toronto.

*Massive pulmonary hæmorrhage from bronchiectases*, par B. A. JACKSON et R. B. LYNN, de Saskatoon.

*Carcinoma of the breast*, par W. A. MACLEAN, de Winnipeg.

*Familial polyposis of the large intestine*, par J. R. MCCORRISTON, de Montréal.

*Cutaneous diphteria*, par T. S. WILSON et Sheila TOSHACH, de Edmonton.

*Experimental studies on radioactive colloidal gold in the prostate*, par W. K. KERR, J. C. F. MACDONALD et C. A. SMYTHE, de Toronto.

*Cobalt beam therapy in primary bladder tumours : a five-year review*, par S. M. BUSBY, de London.

Le prochain numéro sera publié en janvier 1958 et comprendra, entre autres, un article des docteurs J.-A. Gravel et Wu Lou sur la biopsie préscarlénique.

Le *Journal canadien de chirurgie* sera publié quatre fois l'an et le prix de l'abonnement a été fixé à dix dollars pour la première année. Toute communication concernant la nouvelle revue pourra être adressée à :

*Canadian Journal of Surgery*,  
C.M.A.Ass.,  
150 St. George St.,  
Toronto 5, Ontario.

#### Nominations chez Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée

Le docteur Gordon A. Grant, directeur des Recherches depuis 1946, est élu vice-président de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée. Les nouvelles fonctions du docteur Grant seront l'étude des tendances thérapeutiques courantes en médecine et l'orientation générale des recherches. Auprès des directeurs, il jouera le rôle de conseil sur le choix des médicaments nouveaux à étudier et celui des champs d'action où les recherches seraient le plus utiles. Une connaissance approfondie des aspects scientifique et commercial de l'industrie pharmaceutique rend le docteur Grant hautement qualifié pour ce rôle d'une importance primordiale.

Le docteur Grant est diplômé du *Maritime College of Pharmacy*, maître ès sciences de l'université Dalhousie, ph.d. en pathologie chimique de l'université de Toronto, ph.d. en biochimie de l'université de Londres, Angleterre. Il fut aussi récipiendaire d'une bourse de recherches de la Société royale du Canada ainsi que du *Beit Memorial Fellowship* pour la recherche médicale.

Le docteur Roger Gaudry est nommé directeur des Recherches et, avec l'entière direction de ce Service, il assume la responsabilité de la mise en œuvre du programme de recherche.

Homme de science distingué, le docteur Gaudry est entré chez Ayerst en 1954. Docteur ès sciences de l'université Laval à Québec, il fit des études post-graduées à l'université Oxford, en Angleterre, à titre de

**Docteur Gordon A. Grant****Docteur Roger Gaudry**

boursier Rhodes. De retour à Laval en 1940, il fut successivement chargé de cours, professeur agrégé et, en 1950, titulaire de la chaire de chimie à la Faculté de médecine. En 1954, il entra chez Ayerst comme directeur adjoint des recherches.

Le docteur Gaudry est membre de la Société royale du Canada, ancien président de l'Institut de chimie du Canada et, comme spécialiste dans le domaine des acides aminés, il est l'auteur de nombreuses communications publiées dans diverses revues scientifiques.

---

#### **Prix de la Fondation Ciba pour l'année 1957**

---

En 1957, soixante et un travaux provenant de vingt-deux pays et traitant des *Recherches expérimentales sur les problèmes de la sénilité* furent soumis à la Fondation Ciba, de Londres, Angleterre. Parmi les huit textes primés, deux provenaient de médecins canadiens.

En effet, le docteur G. F. Wilgram, de Toronto, et le docteur H. H. Isler, de Montréal, se sont vu décerner des prix pour leur ouvrage respectif intitulé *An ætiological concept of atherosclerosis based on experiments in rats* et *Influence of age on the production of thyroid tumours in the rat*.

Le jury comprenait des représentants de divers pays : le professeur C. H. Best, de Toronto ; le professeur E. Braun-Menéndez, de Buenos-

Aires ; le professeur E. J. Conway, de Dublin ; le docteur G. W. Corner, de New-York ; le professeur A. Haddow, de Londres ; le professeur V. R. Khanolkar de Bombay ; le professeur R. Nicolaysen, d'Oslo ; le docteur A. S. Parkes, de Londres ; le professeur F. Verzar, de Bâle ; et le professeur F. G. Young, de Cambridge.

---

#### **IV• Conférence canadienne sur la recherche pharmaceutique**

---

La quatrième Conférence canadienne sur la Recherche pharmaceutique eut lieu vendredi le 9 août 1957, à l'université de Montréal, sous les auspices de la Fondation canadienne pour l'Avancement de la pharmacie et de la Conférence canadienne des Facultés de pharmacie. La séance du matin fut présidée par le professeur Roger Larose, gérant de la Compagnie Ciba Limitée, et celle de l'après-midi, par le docteur M. J. Huston, doyen de la Faculté de pharmacie de l'université d'Alberta. Il y avait une assistance de plus de 80 personnes s'intéressant à la recherche pharmaceutique et représentant toutes les provinces du Canada, ainsi que les États-Unis, la France et l'Angleterre. Seize mémoires furent présentés, dont quatre par des membres du département de la santé publique et du bien-être social, Ottawa, six par des membres de diverses Facultés de pharmacies canadiennes, et six par l'industrie pharmaceutique. Ces rapports embrassaient un champ très étendu, allant de la synthèse organique aux techniques de fabrication pharmaceutique. Il y eut sept rapports sur des procédés analytiques, deux sur des extraits de plantes, les autres traitant d'études pharmacologiques, des techniques de fabrication, de la formulation et de la synthèse organique.

La cinquième Conférence aura probablement lieu à Edmonton, l'année prochaine.

---

#### **Recherches expérimentales sur les problèmes de la sénilité**

---

La Fondation Ciba, organisation internationale établie en vue de promouvoir la coopération internationale dans le domaine des recherches médicales et chimiques, décernera pour l'année 1958 des prix en argent aux auteurs des meilleurs travaux portant sur les problèmes de la sénilité.

En s'adressant à : *The Director, CIBA Foundation, 41 Portland Place, London, W. 1.*, on pourra se procurer les renseignements sur les conditions d'admission et c'est à cette même adresse que l'on devra faire parvenir les travaux. Les candidats doivent noter que :

a) Environ cinq prix d'une valeur moyenne de 300 livres sterling chacun seront décernés en juillet 1958.

- b) Les travaux doivent être présentés avant le 1<sup>er</sup> janvier 1958.
- c) Le jury sera composé d'éminents savants originaires de divers pays. Ceux-ci feront part de leur choix au Conseil exécutif et auront, en outre, le pouvoir de faire des recommandations en ce qui concerne la valeur et le nombre des prix à accorder suivant la qualité des travaux présentés. Les décisions du Conseil exécutif seront déterminantes.
- d) On peut présenter des travaux non publiés, publiés au cours de 1957 ou encore destinés à une publication prochaine. Si des exemplaires en anglais sont disponibles, on devra en faire parvenir dix.
- e) Les travaux peuvent être présentés dans la langue maternelle, doivent comporter un maximum de 7,000 mots et être accompagnés d'un résumé rédigé en anglais et ne dépassant pas les 3% de la longueur du texte original.

---

**Commission des essais de matériel et instruments**  
**du**  
**Centre intercontinental d'études de techniques biologiques**  
*(Organisme scientifique international non gouvernemental)*

---

Le C.I.E.T.B. est organisé :

1° Selon un *cadre technique* en quatre sections : Naturalistes, Agromonie et Vétérinaire, Anthropologie, Sciences médicales.

Chaque section comprend des sous-sections et commissions spécialisées.

2° Le C.I.E.T.B. est conjointement organisé selon un *cadre géographique* en divisions continentales, subcontinentales, régionales. Ses 6 000 correspondants actuels sont répartis dans 86 pays.

L'un des aspects intéressants du C.I.E.T.B. est, outre la coopération internationale de confrères d'une même spécialité, *l'étude comparée des techniques biologiques et de leur technologie commune.*

*Le bureau technique* comptant le secrétaire général du C.I.E.T.B. des délégués intercontinentaux des quatre sections vient d'organiser une *Commission des essais de matériel et instruments.*

— Cette Commission a un caractère purement technologique.

— Elle a pour but de faire essayer par les membres les plus compétants du C.I.E.T.B. tout matériel de recherche, de technique opérationnelle ou d'industries biologiques (agricoles, alimentaires, pharmaceutiques).

— Ces essais doivent permettre :

- a) de motiver la création de nouveaux instruments ou matériels ;

b) de spécifier si les essais aboutissent à un échec ou à un succès (indiqués confidentiellement à l'inventeur ou son ayant-droit) ;

c) d'essayer d'étendre l'usage d'un matériel commun à plusieurs disciplines afin de normaliser l'O.S.T. des diverses branches de la biologie pure ou appliquée ;

d) d'attirer l'attention d'autres organismes internationaux plus spécialisés, les Services officiels nationaux et corporatifs usagers sur l'opportunité de s'intéresser à certaines inventions, quelle que soit la nationalité de l'inventeur.

Tout membre du C.I.E.T.B. posant une question précise sur l'intérêt pour lui-même d'utiliser d'un instrument sera renseigné à titre confidentiel par son collègue compétent.

Tout inventeur ou ayant-droit ayant fait essayer son matériel recevra un rapport technologique confidentiel, dont il pourra faire état s'il le juge bon, selon des indications précises dans le respect de la déontologie des organismes scientifiques ne pouvant avoir aucune activité commerciale ou publicitaire.

Pour chaque série d'essais il est nommé une sous-commission d'au moins 3 membres pour chaque discipline intéressée, si possible de nationalités différentes.

Pour obtenir les essais, ne faisant en aucun cas l'objet d'une transaction commerciale, les inventeurs ou ayant-droits doivent se soumettre aux règles suivantes :

1° Faire la demande d'essais avec toutes précisions possibles par lettre (écrite dans l'une des quatre langues officielles du C.I.E.T.B. : anglais, espagnol, français, portugais) ;

2° S'engager à livrer le matériel aux sièges d'expérimentation si l'essai est accordé ;

3° Subvenir aux frais d'entretien dudit matériel durant les essais ;

4° Les engagements précédents : (2°), (3°), sont conditionnels d'un accord entre l'inventeur ou son ayant-droit et le C.I.E.T.B. sur le choix des experts et lieux des essais et leur durée ;

5° Les essais terminés, l'inventeur ou son ayant-droit en est avisé — il peut à son gré faire don du matériel au C.I.E.T.B. qui le répartira selon les besoins de ses correspondants, soit le retirer sans aucun frais pour le C.I.E.T.B.

A titres d'exemples :

Un instrument peut-il être utile à la fois à un biologiste, un agronome, un vétérinaire, un médecin ? (exemple d'utilisation polytechnique).

Un matériel conçu pour une industrie biologique, couramment utilisé en Europe peut-il l'être en Afrique, en Amérique du sud, en Asie, dans le Pacifique ? (exemple de l'influence des facteurs climatiques et de main d'œuvre).



Pour demandes de renseignements complémentaires ou d'essais concrets, s'adresser à :

Madame KARD, secrétaire administrative  
Secrétariat général du C.I.E.T.B.  
Bureau technique  
Commission essais et matériel et instruments  
123, rue de Lille, 123, Paris (VII<sup>e</sup>), France.

(joindre timbre ou coupon réponse).

---

**Au Congrès international de psychiatrie,  
des psychiatres américains recommandent une conception  
plus large des maladies mentales**

---

Au cours du II<sup>e</sup> Congrès international de psychiatrie, qui s'est tenu à Zurich, quatre docteurs américains ont insisté sur la nécessité d'élargir la conception actuelle des maladies mentales et d'explorer plus à fond la chimie et le métabolisme du corps humain en vue d'y découvrir la cause des désordres psychiques et le moyen de les prévenir.

Ces médecins new-yorkais, Mortimer D. Sackler, Félix Martí-Ibáñez, Raymond R. Sackler et Arthur M. Sackler, défrichent, depuis plus de dix ans, le terrain de la biologie psychiatrique. Ce genre de recherches a conduit à l'établissement d'une base scientifique pour le traitement des troubles psychiques au moyen d'agents chimiques, tel qu'il est pratiqué de nos jours.

Alléguant le fait que la chimie sanguine des schizophrènes diffère de celle des sujets normaux, ces docteurs, tous des psychiatres, suggèrent que les multiples facteurs biologiques responsables de cette différence chimique deviennent l'objet principal des recherches menées selon des concepts physiodynamiques. Ces derniers sont basés sur le fait que les maladies mentales s'accompagnent de changements physiologiques et sur la nature variable et instable des perturbations psychiques.

Le docteur Arthur M. Sackler, porte-parole du groupe, a précisé que la maladie mentale est « un processus évolutif » et qu'une durée prolongée du désordre pouvait aboutir à une « altération permanente de l'anatomie et de la physiologie ».

Le docteur Sackler a mis ses confrères en garde contre les dangers qui peuvent naître de recherches basées principalement sur les expériences cliniques faites avec les nouveaux remèdes, aux dépens d'études plus fondamentales et plus complexes sur le mécanisme d'action de ces mêmes remèdes.

Se référant à un certain nombre de substances capables d'agir profondément sur la condition mentale, il recommande que les mêmes



médicaments soient utilisés comme autant d'instruments d'investigation du mécanisme biologique à la base de la maladie mentale.

Le concept physiodynamique de la maladie mentale, tel qu'il est appliqué par les chercheurs new-yorkais, part du postulat que les troubles du comportement ont des causes multiples et peuvent être attribués à des influences externes aussi bien qu'internes. Ce concept général, qui préside aux recherches des psychiatres américains, a déjà prouvé sa valeur pratique. « Dans notre travail, » expliquent-ils, « il a rendu possible les prévisions dans certains domaines de la psychiatrie et nous a permis de prévoir que l'administration de l'ACTH et de la cortisone était susceptible de produire une psychose. Il a conduit, il y a quelques années, pour l'identification des schizophrènes, à l'usage d'exams du sang qui se sont révélés exacts dans 80% des cas. Il nous a permis de nier, en nous appuyant sur des bases physiologiques, que les psychoneuroses et les psychoses soient des degrés différents du même processus morbide et d'affirmer, en fait, que ces troubles psychiques reflètent des perturbations physiologiques d'un caractère opposé et même de nature à s'exclure mutuellement. » D'autres exemples furent donnés.

Les chercheurs new-yorkais ont conclu en soulignant que les agents pharmacodynamiques disponibles ne devraient pas seulement être employés pour apporter un soulagement aux malades mentaux, mais aussi « pour révéler le mécanisme physiodynamique de leur action et la nature même du processus morbide. » « Seulement alors, » ont-ils déclaré, « l'ère métabolique de la psychiatrie arrivera à maturité et l'humanité verra se réaliser son rêve millénaire de délivrance du fléau des maladies mentales ».

---

### Symposium sur la gériatrie à New-York

---

Un symposium de deux jours sur la médecine gériatrique a eu lieu jeudi et vendredi les 7 et 8 novembre en l'hôtel Waldorf-Astoria, à New-York.

La réunion a été tenue sous le patronage conjoint de la Société américaine de gériatrie et de l'Académie américaine de pratique générale, chapitres du Rhode-Island et de New-York, avec subvention de Schering Corporation.

A l'ouverture de la réunion à 9 heures le jeudi matin, le docteur Irving S. Cooper, assistant professeur de neuro-chirurgie au centre médical de l'université de New-York-Bellevue, a présenté un rapport sur le traitement actuel de la maladie de Parkinson.

La réunion de deux jours a été consacrée à des séances de discussion en groupes sur les lipides, la nutrition chez les personnes âgées, le traitement clinique des maladies du côlon et le traitement clinique des dyscrasies sanguines dans les groupes d'âge avancé.

---

## NOUVELLES PHARMACEUTIQUES

---

### Nouveau produit

---

J.-M. Marsan & Cie présente une médication connue sous le nom de *Prozine*. Il s'agit d'une association de deux des meilleurs ataractiques : le chlorhydrate de promazine et la réserpine.

L'action rapide de la promazine est complétée par l'action plus lente de la réserpine.

*Prozine* apaise et calme les patients inquiets ou excités qui deviennent moins impulsifs plus calmes et plus relâchés qu'auparavant avec une diminution des phénomènes psycho-sensoriels et émotifs.

Présentation sous deux formes :

*Prozine* (Forte) dragées à 50 mg. de promazine et à 0.25 mg. de réserpine.

*Prozine* (Faible) dragées à 25 mg. de promazine et à 0.1 mg. de réserpine.

---

### Innovation pharmaceutique Squibb :

#### *Mysteclin-V* en gouttes pédiatriques

---

##### *Description :*

Suspension huileuse à l'arôme de cerise renfermant du complexe phosphaté de tétracycline équivalant à 100 mg de chlorhydrate de tétracycline, et 100 000 unités de mycostatin par c.c.

##### *Indications :*

Nombreuses infections courantes, y compris celles des appareils respiratoire, gastro-intestinal et génito-urinaire qui réagissent à la tétracycline. L'activité antimicrobienne étendue porte sur les bactéries gram-positives et négatives, les spirochètes, certains gros virus et certaines rickettsies et l'*Endamaba histolytica*. Surtout recommandé aux cas

soumis à une antibiothérapie à grand spectre et qui sont particulièrement exposés à la prolifération de la *monilia*. Parmi ces cas, mentionnons les débilites et les malades qui sont astreints à une antibiothérapie massive ou soutenue. Spécifiquement destiné aux enfants et aux bébés.

*Administration :*

La dose quotidienne doit pourvoir 20 à 45 mg de tétracycline par kg corporel, en doses fractionnées, suivant la nature de l'infection et sa gravité.

*Présentation :*

Bouteilles de 10 c.c. avec stilligoutte calibré de manière à débiter à peu près cinq mg de tétracycline par c.c.

*Stocks :*

Chez les fournisseurs habituels.

---

***Hydeltra-T.B.A.***

---

La plus efficace préparation de stéroïde cortico-surrénalien pour injections extra-articulaires, intra-articulaires et intrasynoviales.

La suspension « *Hydeltra* »-T.B.A., par son action anti-inflammatoire au siège de l'injection, procure une amélioration locale plus prolongée dans

- l'arthrite rhumatoïde ;
- la bursite ;
- l'ostéo-arthrite ;
- l'arthrite goutteuse aiguë ;
- les affections rhumatismales des tissus mous et, à posologie plus faible, \* on obtient un soulagement plus durable que celui réalisé par l'hydrocortisone.

Une diminution marquée de la douleur, de la raideur et du gonflement, et une augmentation de l'amplitude des mouvements, deviennent très vite apparentes après injection par voie intra-articulaire, intra-synoviale ou dans les tissus mous.

Bien souvent le soulagement se prolonge, et ce soulagement va de quelques jours à plusieurs mois. En raison de son excellence, « *Hydeltra* »-T.B.A. peut avantageusement remplacer les autres préparations injectables de stéroïdes cortico-surrénaliens. Il est le seul agent qui puisse rétablir complètement de nombreux patients qui ne tirent que peu ou pas d'avantages des autres formes de traitement par les stéroïdes.

---

\* L'amélioration subjective qu'apporte une dose de 20 à 30 mg. d'*Hydeltra*-T.B.A. a une durée de 10% supérieure à celle d'une dose de 37,5 mg. d'hydrocortisone-T.B.A., et de 60% supérieure à celle qu'on obtient de 37,5 mg. d'acétate d'hydrocortisone.

### ***Chlor-Tripolon***

---

Un nouveau composé de sirop *Chlor-tripolon* groupant l'antihistaminique à haute efficacité *Chlor-tripolon* (1.25 mg. par 5 c.c.), de même que l'hydrochloride phényléphrine vasoconstricteur (2,5 mg. par 5 cc.), vient d'être mis sur le marché par la *Schering Corporation Limited*. Cette nouvelle préparation orale, antiallergique, décongestive, est maintenant disponible sur ordonnance, en bouteille de 16 onces. Les dispositions nécessaires ont été prises pour en assurer la livraison dès le 1<sup>er</sup> octobre.

Le composé de Sirop *Chlor-tripolon* assure une régularisation contrôlée de la congestion respiratoire et nasale résultant d'un rhume ordinaire, d'une rhinite vasomotrice, d'une rhinite allergique ; ou encore d'un rhume broncho-pulmonaire ou allergique ou des cas d'urticaire, de neuro-dermite et autres affections allergiques de la peau.

Ce mélange surtout non-toxique peut être prescrit même pour des enfants en bas âge.

---